Expert! CONSULTA

Activați la expertconsult.com

complet căutat
online

MANN

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

A Companion to anaunwm trs

Boli de inima

DOILEA

EDIŢIE

ELSEVIER

Insuficienţă cardiacă

Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald

Ediția a II-a

Douglas L. Mann, MD, FACC

Lewin profesor și șef

Divizia Cardiovasculară

Școala de Medicină a Universității din Washington;

Cardiolog-şef

Spitalul evreiesc Barnes

St. Louis, Missouri

ELSEVIER

SAUNDERS

ELSEVIER

SAUNDERS

3251 Riverport Lane

St. Louis, Missouri 63043

ISBN: 978-1-4160-5895-3

Notificări

Cunoștințele și cele mai bune practici în acest domeniu sunt în continuă schimbare. Pe măsură ce noi cercetări și experiență ne extind înțelegerea, pot deveni necesare schimbări în metodele de cercetare, practicile profesionale sau tratamentul medical.

Practicienii și cercetătorii trebuie să se bazeze întotdeauna pe propria experiență și cunoștințe în evaluarea și utilizarea oricăror informații, metode, compuși sau experimente descrise aici. Atunci când utilizează astfel de informații sau metode, aceștia ar trebui să aibă grijă de propria lor siguranță și de siguranța celorlalți, inclusiv a părților pentru care au o responsabilitate profesională.

Datele de catalogare în publicație ale Bibliotecii Congresului

Insuficiența cardiacă: un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald / [editat de] Douglas L. Mann. -ed. a II-a.

p. ; cm

Companion v. to: Braunwald's heart disease / editat de Peter

Libby ... [et al.]. a 8-a ed. c2008.

Include referințe bibliografice și index.

ISBN 978-1-4160-5895-3

1. Insuficiență cardiacă. I. Mann, Douglas L. II. boala de inimă a lui Braunwald.

[DNLM: 1. Insuficiență cardiacă. WG 370 H43618 2010]

RC685.C53H426 2010

616.1'2--dc22 2010010218

Editor executiv: Natasha Andjelkovic Editor de dezvoltare: Brad McIlwain Manager servicii de editare: Catherine Jackson Manager de proiect: Janaki Srinivasan Kumar Regie de proiectare: Steven Stave

Tipărit în Statele Unite ale Americii

Ultima cifră este numărul tipărit: 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Fundația ELSEVIER SSmftiiid Sabre

Profesorilor și mentorilor mei, pentru încurajarea și sprijinul lor de durată,
în special Dr. James W. Covell, căruia nu i-am mulțumit niciodată suficient,
și Dr. Andrew I. Schafer, căruia nu îi voi mulțumi niciodată suficient.

Douglas L. Mann, MD, FACC

Michael Acker, MD

Profesor de Chirurgie, Divizia de Chirurgie Cardiotoracică, Departamentul de Chirurgie, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Kirkwood F. Adams, Jr., MD

Profesor de Medicină, Departamentele de Medicină și Radiologie, Universitatea din Carolina de Nord din Chapel Hill, Chapel Hill, Carolina de Nord

Inder S. Anand, MD, FRCP, DPhil (Oxon)

profesor de medicină, divizia de cardiologie, Universitatea din Minnesota Medical School; Director al Clinicii de insuficienţă cardiacă, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor, Minneapolis, Minnesota

Stefan D. Anker, MD, PhD

Profesor de Medicină, Cercetare Aplicată Cachexia, Departamentul de Cardiologie, Charite Medical School, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germania; Centrul de cercetare clinică și de bază, IRCCS San Raffaele, Roma, Italia

Piero Anversa, MD

Profesor de Medicină și Anestezie, Departamentele de Anestezie și Medicină, Divizia Cardiovasculară, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

dr. Catalin F. Baicu

Profesor asistent de cercetare de medicină, Departamentul Ralph H. Johnson Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor, Charleston, Carolina de Sud

Kenneth M. Baker, MD

Profesor și Vicepreședinte, Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie Moleculară; Director, Mayborn Chair in Cardiovascular Research, Texas A&M Health Science Center, Temple, Texas

Rob S. Beanlands, MD

Șef, Imagistica cardiacă, Institutul de inimă al Universității din Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Dr. Kerstin Bethmann

Departamentul de Cardiologie și Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

Courtney L. Bickford, PharmD, BCSPS

Divizia de farmacie, Universitatea din Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas

Guido Boerrigter, MD

Laboratorul de Cercetare Cardiorenală, Divizia de Boli Cardiovasculare, Centrul de Cercetare a Inimii și Plămânilor Mayo, Clinica Mayo și Colegiul de Medicină a Clinicii Mayo, Rochester, Minnesota

Roberta C. Bogaev, MD

Serviciul de Transplant Cardiopulmonar, Texas Heart Institute, Houston, Texas

Robert O. Bonow, MD

Max și Lilly Goldberg profesor distins de cardiologie, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine; Co-director, Bluhm Cardiovascular Institute, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois

Julian Booker, MD

Departamentul de Cardiologie, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

Biykem Bozkurt, MD, PhD

Profesor de Medicină, Secția de Cardiologie, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Michael E. DeBakey, Centrul Winters pentru Cercetarea Insuficienței Inimii, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

Michael R. Bristow, MD, PhD

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie, Centrul de Științe ale Sănătății de la Universitatea din Colorado, Aurora, Colorado

John C. Burnett, Jr., MD

Profesor de Medicină, Laboratorul de Cercetare Cardiorenală, Divizia de Boli Cardiovasculare, Centrul de Cercetare a Inimii și Plămânilor Mayo, Clinica Mayo și Colegiul de Medicină a Clinicii Mayo, Rochester, Minnesota

Daniel J. Cantillon, MD

Profesor de medicină, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Blase A. Carabello, MD, FACC

Profesor de Medicină și Vicepreședinte, Departamentul de Medicină, Colegiul de Medicină Baylor; Medical Care Line Executive, Houston Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas

Jay N. Cohn, MD

Profesor de medicină, director, Centrul Rasmussen pentru Prevenirea Bolilor Cardiovasculare, Divizia Cardiovasculară, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Wilson S. Colucci, MD

Profesor de Medicină, Secția de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universității din Boston, Boston, Massachusetts

Leslie T. Cooper, Jr., MD

Profesor de Medicină, Divizia de Boli Cardiovasculare, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Lisa Costello-Boerrigter, MD, PhD

Laboratorul de Cercetare Cardiorenală, Divizia de Boli Cardiovasculare, Centrul de Cercetare a Inimii și Plămânilor Mayo, Clinica Mayo și Colegiul de Medicină a Clinicii Mayo, Rochester, Minnesota

Lori B. Daniels, MD

Divizia de Cardiologie, Universitatea din California, San Diego, San Diego, California

Reynolds M. Delgado III, MD

Serviciul de Transplant Cardiopulmonar, Texas Heart Institute, Houston, Texas

Anita Deswal, MD, MPH

Profesor asociat de Medicină, Secțiunea de Cardiologie, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Michael E. DeBakey și Centrul Winters pentru Cercetarea insuficienței cardiace, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

viii Abhinav Diwan, MBBS

Asistent universitar de Medicină, Centrul pentru

E

Divizia Farmacogenomică și Cardiovasculară, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea Washington și Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor din St. Louis, St. Louis, Missouri

Wolfram Doehner, MD, PhD

Profesor de Medicină, Centrul de Cercetare a AVC, Cercetare Aplicată asupra Cașexiei, Departamentul de Cardiologie, Facultatea de Medicină a Universității Charite, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germania

Hisham Dokainish, MD

Departamentul de Medicină, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

Gerald W. Dorn II, MD

Profesor de Medicină, Centrul de Farmacogenomică și Divizia Cardiovasculară, Departamentul de Medicină Internă, Universitatea Washington,

St. Louis, Missouri

Helmut Drexler, MD

Profesor de Cardiologie, Departamentul de Cardiologie și Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

Arthur M. Feldman, MD, PhD

Profesor Magee și președinte, Departamentul de Medicină, Jefferson Medical College, Philadelphia, Pennsylvania

G. Michael Felker, MD, MHS

Profesor asociat de Medicină, Divizia de Cardiologie, Institutul de Cercetare Clinică Duke, Centrul Medical al Universității Duke, Durham, Carolina de Nord

James D. Flaherty, MD

Profesor asistent de medicină, cardiologie intervențională, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

John S. Floras, MD, DPhil, FRCPC, FACC, FAHA

Profesor de medicină, Spitalul Mount Sinai, Rețeaua de sănătate universitară, Divizia de Cardiologie, Universitatea din Toronto, Toronto, Ontario, Canada

Viorel G. Florea, MD, PhD, DSc, FACC

Profesor asistent de medicină, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Minnesota, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor, Minneapolis, Minnesota

Gary S. Francis, MD

Profesor de Medicină, Divizia Cardiovasculară, Universitatea din Minnesota, Minneapolis, Minnesota

Wayne Franklin, MD

Asistent universitar de Medicină; Director medical, Centrul de boli cardiace congenitale pentru adulți din Texas, Colegiul de Medicină Baylor, Houston, Texas

OH Frazier, MD

Serviciul de Transplant Cardiopulmonar, Texas Heart Institute, Houston, Texas

Matthias Freidrich, MD

Institutul Cardiovascular Libin, Calgary, Alberta, Canada

Ronald S. Freudenberger, MD

Director, Centrul pentru insuficiență cardiacă avansată, Spitalul Lehigh Valley și Rețeaua de sănătate, Allentown, Pennsylvania; Profesor de Medicină, Colegiul de Medicină al Universității de Stat din Pennsylvania, Colegiul de Stat, Pennsylvania

Mihai Gheorghiade, MD, FACC

profesor de medicină și chirurgie; Șef asociat, Divizia de Cardiologie; Șef, Serviciul Clinic de Cardiologie, Director, Unitatea de Telemetrie, Universitatea Northwestern Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois

Thomas D. Giles, MD

Profesor de Medicină, Institutul Inimii și Vasculare, Centrul de Științe ale Sănătății al Universității Tulane, New Orleans, Louisiana

Stephen Gottlieb, MD

Profesor de medicină, Universitatea din Maryland, Școala de Medicină, Baltimore, Maryland

Yusuf Hassan, MD

Divizia de Cardiologie, Universitatea din Texas Houston Health Science Center, Houston, Texas

Edward P. Havranek, MD

Profesor de medicină, Denver Health Medical Center, Universitatea din Colorado Denver School of Medicine, Denver, Colorado

Shunichi Homma, MD

Șef asociat, Divizia de Cardiologie; Director, Cardiovascular Ultrasound Laboratories, profesor de medicină, Margaret Milliken Hatch profesor de medicină, New York Presbyterian Hospital, New York, New York

Burkhard Hornig, MD

Departamentul de Cardiologie și Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

Steven R. Houser, dr., FAHA

Profesor de fizică, Centrul de Cercetare Cardiovasculară, Laboratoarele de Cardiologie Moleculară și Celulară, Departamentul de Fiziologie, Școala de Medicină a Universității Temple, Philadelphia, Pennsylvania

Joanne S. Ingwall, PhD

Profesor de medicină (fiziologie), Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Shahrokh Javaheri, MD

Profesor emerit de Medicină, Universitatea din Cincinnati, Colegiul de Medicină; Director medical, Sleepcare Diagnostics, Cincinnati, Ohio

John Lynn Jefferies, MD, MPH

Profesor asistent de Pediatrie, Departamentul de Pediatrie, Colegiul de Medicină Baylor, Spitalul de Copii din Texas, Houston, Texas

Mariell Jessup, MD

Profesor de Medicină, Divizia Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Universitatea din Pennsylvania, Școala de Medicină, Philadelphia, Pennsylvania

Saurabh Jha, MBBS

Profesor asistent de radiologie, Spitalul de la Universitatea din Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

Jan Kajstura, dr

Departamentul de Anestezie, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

David A. Kass, MD

Abraham și Virginia Weiss profesor de cardiologie;

profesor de medicină; Profesor de Inginerie Biomedicală, Institutul de Cardiobiologie Moleculară, Divizia de Cardiologie, Instituțiile Medicale Johns Hopkins, Baltimore, Maryland

Arnold M. Katz, MD, DMed (honorată)

Profesor emerit de Medicină, Facultatea de Medicină de la Universitatea din Connecticut, Farmington, Connecticut; Profesor invitat de Medicină și Fiziologie, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire

Richard N. Kitsis, MD

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină, Albert

Colegiul de Medicină Einstein, Bronx, New York

Marvin A. Konstam, MD

profesor de medicină, Tufts University School of Medicine; Director, Centrul Cardiovascular, Centrul Medical Tufts, Boston, Massachusetts

Varda Konstam, dr

Universitatea din Massachusetts, Boston, Massachusetts

William E. Kraus, MD

Profesor de medicină la Duke University School of Medicine, Durham, Carolina de Nord

Rajesh Kumar, dr

Profesor asistent, Departamentul de Medicină Internă, Divizia de Cardiologie Moleculară, Texas A&M Health Science Center, Colegiul de Medicină, Temple, Texas

Ulf Landmesser, MD

Profesor asistent de medicină, Departamentul de Cardiologie și Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

Thierry H. Le Jemtel, MD

Catedra Henderson și profesor de medicină; Director,

Programul de insuficiență cardiacă și transplant cardiac, Universitatea Tulane, New Orleans, Louisiana

Ilana Lehmann, dr

Universitatea din Massachusetts, Boston, Massachusetts

Annarosa Leri, MD

Profesor asociat, Departamentul de Anestezie, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Martin M. LeWinter, MD

Profesor de medicină și fiziologie moleculară și biofizică, Universitatea din Vermont, Colegiul de Medicină, Burlington, Vermont

Chang-Seng Liang, MD, PhD

Profesor de Medicină, Secția de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universității din Boston, Boston, Massachusetts

Alan S. Maisel, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Cardiologie, Universitatea din California-San Diego, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor, San Diego, California

Donna M. Mancini, MD

Profesor de medicină, Columbia-Presbyterian Medical Center, New York, New York

Douglas L. Mann, MD, FACC

Lewin profesor și șef, Divizia Cardiovasculară, Şcoala de Medicină a Universităţii din Washington; Cardiolog șef, Barnes Jewish Hospital, St. Louis, Missouri

Kenneth B. Margulies, MD

Profesor de medicină, Institutul Cardiovascular, Departamentul de Medicină, Universitatea din Pennsylvania, Şcoala de Medicină, Philadelphia, Pennsylvania

Ali J. Marian, MD

Profesor de Medicină Moleculară și Medicină Internă (Cardiologie); Director, Centrul de Cercetare Genetică Cardiovasculară, Institutul de Medicină Moleculară al Fundației Brown, Centrul de Științe a Sănătății al Universității din Texas, Institutul Inimii din Texas de la Spitalul Episcopal St. Luke, Houston, Texas

Matthew Maurer, MD

Profesor asistent de medicină clinică, Universitatea Columbia, Colegiul Medicilor și Chirurgilor, New York, New York

Dennis M. McNamara, MD, MSc

Profesor de medicină, director, Programul de insuficiență cardiacă/transplant, Universitatea din Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania

Mandeep R. Mehra, MBBS, FACC, FACP

Profesor de medicină, Herbert Berger Profesor și șef de cardiologie, Universitatea din Maryland, Şcoala de Medicină, Baltimore, Maryland

Gustavo F. Mendez Machado, MD, MSc, FESC

Cardiolog consultant, Departamentul de Cercetare, IMSS Adolfo Ruiz Cortines National Medical Center, Veracruz, Mexic

Marco Metra, MD

Divizia de Cardiologie, Departamentul de Medicină Experimentală și Aplicată, Universitatea din Brescia, Brescia, Italia

Debra K. Moser, DNSc, RN, FAAN

Profesor și catedră Gill de Nursing, Universitatea din Kentucky, Colegiul de Nursing, Lexington, Kentucky

Wilfried Mullens, MD

Institutul Inimii și Vasculare, Clinica Cleveland, Cleveland, Ohio

Ashleigh A. Owen, MD

Universitatea Medicală din Carolina de Sud, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Ralph H. Johnson, Charleston, Carolina de Sud

Jing Pan, MD, PhD

Profesor asistent, Departamentul de Medicină Internă, Divizia de Cardiologie Moleculară, Texas A&M Health Science Center, Colegiul de Medicină, Temple, Texas

Richard D. Patten, MD, FACC

Profesor asistent de Medicină, Centrul Medical Catolic, Institutul Inimii din New England, Manchester, New Hampshire

Naveen Pereira, MD

Divizia de Boli Cardiovasculare, Clinica Mayo, Rochester, Minnesota

Linda R. Peterson, MD, FACC, FAHA, FASE

Profesor asociat de Medicină și Radiologie, Divizia Cardiovasculară, Divizia de Geriatrie și Științe Nutriționale, Școala de Medicină a Universității Washington, St. Louis, Missouri

Ileana L. Pina, MD

Profesor de medicină, Universitatea Case Western Reserve, Louis Stokes Cleveland Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio

Philip J. Podrid, MD

profesor de medicină și profesor asociat de

Farmacologie, Școala de Medicină a Universității din Boston, Boston, Massachusetts

J. David Port, dr

Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie, Departamentul de Farmacologie, Centrul de Științe ale Sănătății al Universității din Colorado, Aurora, Colorado

Kumudha Ramasubbu, MD

Profesor asistent de medicină, Centrul Winters pentru Cercetarea insuficienței cardiace, Departamentul de Medicină, Centrul medical pentru afacerile veteranilor Michael E. DeBakey, Houston, Texas

Barbara Riegel, DNSc, RN, FAAN

Profesor, Universitatea din Pennsylvania, Scoala de Nursing, Philadelphia, Pennsylvania

GE Sandler

Profesor de Medicină, Institutul Inimii și Vasculare, Centrul de Științe ale Sănătății al Universității Tulane, New Orleans, Louisiana

Douglas B. Sawyer, MD, PhD

Profesor de Medicină, Secția de Medicină Cardiovasculară, Departamentul de Medicină, Centrul Medical al Universității Vanderbilt, Nashville, Tennessee

Joel Schilling, MD, PhD

Instructor în Medicină, Divizia Cardiovasculară, Școala de Medicină a Universității Washington, St. Louis, Missouri

Leo Slavin, MD

Medic cercetător, Divizia de Cardiologie, Universitatea din California-San Diego, San Diego, California

Francis G. Spinale, MD, PhD

Profesor de chirurgie, Universitatea Medicală din Carolina de Sud, Centrul Medical pentru Afaceri Veteranilor Ralph H. Johnson, Charleston, Carolina de Sud

Randall C. Starling, MD, MPH

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Secțiunea de Insuficiență cardiacă și Medicină Transplant Cardiac, Centrul Kaufman pentru Insuficiență Inimii, Institutul Inimii și Vasculare, Clinica Cleveland, Cleveland, Ohio

Lynne Warner Stevenson, MD

Profesor de medicină, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

dr. Carmen Sucharov

Profesor asistent de medicină, Departamentul de Medicină, Divizia de Cardiologie, Centrul de Științe ale Sănătății de la Universitatea din Colorado, Aurora, Colorado

Heinrich Taegtmeyer, MD, DPhil

Profesor de medicină, Departamentul de Medicină Internă, Divizia de Cardiologie, Universitatea din Texas-Houston Medical School, Houston, Texas

WH Wilson Tang, MD

Profesor de Medicină, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Institutul Inimii și Vasculare, Clinica Cleveland, Cleveland, Ohio

Anne L. Taylor, MD

Profesor de medicină, Universitatea Columbia, Colegiul Medicilor și Chirurgilor, New York, New York

John R. Teerlink, MD

Profesor de Medicină Clinică, Secția de Cardiologie, Centrul Medical pentru Afacerile Veteranilor din San Francisco, Universitatea din California-San Francisco, San Francisco, California

Veli K. Topkara, MD

Centrul de Cercetare Cardiovasculară, Divizia de Cardiologie, Departamentul de Medicină, Școala de Medicină a Universității Washington, St. Louis, Missouri

Jeffrey A. Towbin, MD

Profesor de Pediatrie, Institutul Inimii, Departamentul de Pediatrie, Centrul Medical al Spitalului de Copii din Cincinnati, Cincinnati, Ohio

Patricia A. Uber, PharmD

Profesor asistent de medicină, Divizia de Cardiologie, Universitatea din Maryland, Școala de Medicină, Baltimore, Maryland

Peter VanBuren, MD

Profesor asociat de Medicină și Fiziologie Moleculară și Biofizică, Universitatea din Vermont Colegiul de Medicină, Burlington, Vermont

Ramachandran S. Vasan, MD

Șef Secție, Medicină Preventivă, Secțiile de Medicină Preventivă și Cardiologie, Școala de Medicină a Universității din Boston, Boston, Massachusetts

Raghava S. Velagaleti, MD

Studiul Framingham Heart al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge, Framingham, Massachusetts

Dr. Stephan von Haehling

Cercetare aplicată în Cachexia, Departamentul de Cardiologie, Facultatea de Medicină a Universității Charite, Campus Virchow- Klinikum, Berlin, Germania

Bruce L. Wilkoff, MD

Director al dispozitivelor de stimulare cardiacă și tahiaritmie, Secția de stimulatoare cardiace și electrofiziologie, Robert și Suzanne Tomsich, Departamentul de Medicină Cardiovasculară, Clinica Cleveland; Profesor de medicină, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Kai C. Wollert, MD

Profesor de Cardiologie, Departamentul de Cardiologie și Angiologie, Facultatea de Medicină din Hanovra, Hanovra, Germania

Edward TH Yeh, MD

Profesor de Medicină, Departamentul de Cardiologie, Centrul de Cancer MD Anderson al Universității din Texas, Houston, Texas

James B. Young, MD

Profesor de medicină și decan executiv, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio

Maria C. Ziadi, MD

Institutul de inimă al Universității din Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Michael R. Zile, MD

Profesor de Medicină, Divizia de Cardiologie, Departamentul de Medicină, Universitatea Medicală din Carolina de Sud, Institutul de Cercetare Cardiacă Gazes, Charleston, Carolina de Sud

În ceea ce la suprafață pare a fi un paradox, prevalența, incidența și mortalitatea insuficienței cardiace sunt în creștere constantă, în ciuda progresului fenomenal în diagnosticarea și tratamentul tuturor formelor de boli cardiace. Pe măsură ce gestionăm cu succes, dar nu vindecăm, pacienții cu boli de inimă, afectarea mușchilor cardiaci persistă și uneori progresează pe măsură ce mecanismele compensatorii adaptive devin dezadaptative. Cu durata de viață în creștere constantă și „epidemiile" în creștere de diabet, obezitate și fibrilație atrială la vârstnici, scena este acum pregătită pentru o creștere mare a numărului de cazuri de insuficiență cardiacă. Astfel, ne confruntăm cu mari provocări în încercarea noastră de a controla bolile cardiace.

Cum vom câștiga această bătălie? Cu siguranță nu cu un singur glonț magic, fie că este o genă, un dispozitiv sau un medicament. Credem că excelenta carte a lui Douglas Mann, Heart Failure, detaliază planul potrivit. Ca în orice bătălie, trebuie să înțelegem terenul pe care se va duce. Primele trei secțiuni ale Insuficienței cardiace fac exact asta. Secțiunea I se adâncește în mecanismele de bază de bază la niveluri genetice, moleculare, tisulare, de organe și organism, în timp ce secțiunea II descrie fiziopatologia progresiei bolii. Aceste discuții implică nu numai inima, ci și patul vascular, sistemele neurohormonale, rinichii și plămânii. Cele mai frecvente etiologii ale insuficienței cardiace sunt descrise în Secțiunea III.

Secțiunea IV oferă o descriere detaliată a manifestărilor clinice și a caracteristicilor de laborator ale insuficienței cardiace. În cele din urmă, armamentul actual în tratamentul insuficienței cardiace - medicamente, dispozitive și intervenții chirurgicale - și modul în care fiecare dintre acestea (și combinațiile lor) poate fi implementat în mod optim sunt descrise în Secțiunea V.

Lider în lupta împotriva unuia dintre cei mai încăpățânați dușmani ai omenirii, Dr. Mann ar trebui felicitat pentru că a ales subiectele potrivite și cei mai buni autori care să scrie despre ele. Editarea sa pricepută a pus totul împreună, făcând această carte mult mai mare decât simpla suma a excelentelor capitole individuale.

Această a doua ediție se bazează pe prima, care a fost primită cu căldură. O treime din capitole sunt noi. Multe capitole care au apărut în ultima ediție au autori noi și toate au fost actualizate pentru a include cele mai recente date și cercetări.

Mulțumiri speciale se datorează autorilor, tuturor anchetatorilor sau clinicienilor distinși, pentru contribuțiile lor excelente. Această splendidă a doua ediție a Insuficienței cardiace va fi enorm de utilă specialiștilor cardiovasculari care îngrijesc numărul tot mai mare de pacienți cu insuficiență cardiacă; va fi la fel de util pentru cei care se instruiesc pentru a oferi această îngrijire, precum și pentru profesorii lor. Cu toate acestea, beneficiarii finali ai acestei cărți vor fi milioane de pacienți cu insuficiență cardiacă din întreaga lume.

Suntem mândri că această a doua ediție a Insuficienței cardiace este un însoțitor valoros și indispensabil al Bolilor de inimă: un manual de boli cardiovasculare.

Eugene Braunwald Boston, Massachusetts

Robert Bonow Chicago, Illinois

Peter Libby Boston, Massachusetts

Douglas P Zipes Indianapolis, Indiana

Observația că mai multe dintre subiectele discutate ca terapii emergente în prima ediție a Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease au devenit acum fie standardul de îngrijire (de exemplu, resincronizarea cardiacă), fie sunt testate în studii clinice multicentre, multinaționale (de exemplu, terapia cu celule stem) ar putea fi privită ca o justificare majoră a ediției Failure pentru publicarea unei a doua ediții. Dincolo de actualizarea capitolelor abordate în prima ediție, viziunea pentru cea de-a doua ediție a fost de a oferi o platformă educațională extrem de largă, care să servească pentru a favoriza o înțelegere și apreciere mai completă a sindromului clinic al insuficienței cardiace.

În acest scop, a doua ediție conține 20 de capitole complet noi, care nu au fost incluse în prima ediție. Un accent deosebit a fost acordat secțiunilor privind evaluarea clinică și tratamentul insuficienței cardiace (vezi mai jos), care au fost extinse cu 75% față de prima ediție. Ca și în cazul primei ediții, scopul organizării acestui text a fost de a oferi cursanților, oamenilor de știință și clinicienilor practicanți o resursă care să prezinte o imagine de ansamblu completă, de la bancă până la pat, a domeniului insuficienței cardiace, care ar putea fi citită de la început până la sfârșit, sau secțiune cu secțiune. A doua ediție păstrează aceeași organizare ca și prima ediție și este împărțită în cinci secțiuni care progresează logic de la mecanismele moleculare și celulare de bază care stau la baza insuficienței cardiace (Secțiunea 1), la mecanismele care duc la progresia bolii în insuficiența cardiacă (Secțiunea 2), la baza etiologică pentru insuficiența cardiacă (Secțiunea 3) și, în final, la evaluarea clinică (Secțiunea 4) și tratamentul insuficienței cardiace (Secțiunea 5).

Ca și în prima ediție, multe dintre capitole au fost concepute pentru a fi paralele, ceea ce ar trebui să permită cititorilor să se concentreze asupra aspectelor insuficienței cardiace pe care le consideră cele mai interesante. De exemplu, a doua ediție conține capitole care acoperă aspectele de bază și clinice ale insuficienței cardiace cu o fracție de ejecție păstrată, precum și aspectele de bază și clinice ale terapiei cu celule stem și ale regenerării miocardice. A doua ediție include și noi capitole care reflectă creșterea generală în domeniu (de exemplu, biomarkeri, dispozitive cardiace, imagistică cardiacă, farmacogenomică, îngrijiri paliative în insuficiența cardiacă), precum și o aprofundare crescută a înțelegerii în domeniu (de exemplu, recuperare miocardică, cardiomiopatie diabetică, insuficiență cardiacă ca urmare a chimioterapiei, insuficiență cardiacă în populații speciale). În plus, această ediție conține câteva capitole unice care nu au fost acoperite până acum în manualele tradiționale despre insuficiența cardiacă, inclusiv subiectul important al insuficienței cardiace în țările în curs de dezvoltare, problema emergentă a măsurării semnificative a calității rezultatelor în insuficiența cardiacă și zona neglijată a cogniției în insuficiența cardiacă.

Măsura în care cea de-a doua ediție a cărții Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease oferă cititorilor o imagine de ansamblu cuprinzătoare a domeniului insuficienței cardiace reflectă expertiza și cunoștințele extraordinare ale autorilor care și-au contribuit timpul și eforturile profesionale la această întreprindere. A fost o mare plăcere să lucrez cu ei și a fost marea mea noroc să învăț de la ei. Deși s-a făcut orice încercare de a actualiza cât mai mult conținutul capitolelor individuale și de a include toate schimbările care au avut loc în domeniu în timp ce acest text era în curs de dezvoltare, recunoaștem provocarea de a surprinde toate elementele esențiale ale unui domeniu care evoluează rapid. În consecință, această a doua ediție va fi accesibilă online, precum și în format tipărit, pe aceeași platformă Expert Consult care găzduiește textul părinte, Braunwald's Heart Disease, care include actualizări regulate de conținut.

Douglas L. Mann, MD, FACC

In memoriam - Helmut Drexler

L-am întâlnit prima dată pe Helmut Drexler în decembrie 1996, la un simpozion la Casa Europeană a Inimii din Sophia Antipolis, Franța. Helmut era în audiență și asculta o prezentare pe care o țineam. După ce prezentarea s-a terminat, Helmut s-a ridicat și a început să pună o serie de întrebări provocatoare și incredibil de perspicace. Deși am făcut tot posibilul să îi răspund la întrebări, trebuie să nu fi fost mulțumit pentru că a așteptat până când am coborât de pe podium și a continuat să-mi pună întrebări și mai provocatoare. Era absolut necruțător. Astfel a început prietenia mea cu Helmut Drexler, care a durat până la moartea sa prematură, pe 13 septembrie 2009.

Helmut era un gânditor critic care nu lua nimic de la sine înțeles. Era un epistemolog clasic, care punea la îndoială totul pentru că dorea să înțeleagă natura lucrurilor la nivelul lor cel mai fundamental. Pasiunea lui pentru înțelegerea mecanismelor de bază ale insuficienței cardiace era nesfârșită, iar energia lui pentru a transpune aceste cunoștințe la pat era nemărginită. Pe parcursul carierei sale, el a adus contribuții fundamentale la înțelegerea noastră a rolului disfuncției endoteliale, a sistemului renină-angiotensină și a inflamației în insuficiența cardiacă. El a fost primul care a condus un studiu clinic randomizat de terapie cu celule de măduvă osoasă transcoronară pentru pacienții cu infarct miocardic acut, precum și primul care a evidențiat deficiențele acestui studiu. Lucrarea sa cea mai semnificativă, care a venit cu puțin timp înainte de moartea sa, s-a concentrat pe mecanismele moleculare ale cardiomiopatiei postpartum și a deschis calea pentru dezvoltarea unui potențial nou tratament pentru pacienții cu această boală orfană. În ciuda tuturor succesului său, prioritățile principale ale lui Helmut au fost întotdeauna familia și prietenii săi, precum și facultatea sa, mulți dintre care au continuat să aibă cariere academice independente de succes, cum ar fi Denise Hilfiker-Kleiner, Kai Wollert, Bernhard

Schieffer și Ulf Landmesser, printre alții. Îi rămân în supraviețuire frumoasa sa soție Krista și fiica Beatrice, care a absolvit recent facultatea de medicină.

Ultima dată când l-am văzut pe Helmut, am luat cina împreună. După ce ne-am informat unii pe alții cu privire la activitățile noastre științifice și am împărtășit pasiunea noastră reciprocă pentru familie, prieteni și vin roșu, i-am spus că mă gândeam să mă mut într-un alt oraș pentru a-și asuma o nouă poziție academică. Helmut și-a ridicat ochii de la masă și a fost cu adevărat entuziasmat pentru mine, dar apoi a menționat că mutarea a fost dificilă, deoarece era greu să stabilești prietenii puternice pe măsură ce cineva îmbătrânește. După cum am aflat de-a lungul anilor în care l-am cunoscut pe Helmut, în general avea dreptate în majoritatea lucrurilor. Odată cu moartea lui, am pierdut un prieten bun care nu poate fi înlocuit la nicio vârstă.

Douglas L. Mann, MD, FACC

Orice lucrare de referință clinică de dimensiunea și complexitatea insuficienței cardiace: un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald nu are loc în vid. Aș dori să încep, în primul rând, prin a-i mulțumi Dr. Eugene Braunwald pentru că mi-a oferit oportunitatea de a edita volumul însoțitor concentrându-se pe insuficiența cardiacă. De asemenea, aș dori să mulțumesc Dr. Bonow, Libby și Zipes, care m-au învățat arta editării în timpul uceniciei mele la cea de-a opta ediție a Braunwald's Heart Disease. Măsura în care cea de-a doua ediție a însoțitorului de insuficiență cardiacă este îmbunătățită față de prima este atribuită a ceea ce am învățat de la co-editorii mei seniori. De asemenea, vreau să mulțumesc personalului incredibil de susținut de la Elsevier, care mi-a permis să aduc o mulțime de îmbunătățiri la conținutul și designul vizual al textului pe măsură ce era în curs de dezvoltare. În special, aș dori să mulțumesc următorilor membri ai personalului Elsevier pentru îngăduința și asistența neobosită: editorul de dezvoltare Marla Sussman, managerul de proiect Janaki Srinivasan, editorul executiv Natasha Andjelkovic și asistentul ei editorial Brad McIlwain. De asemenea, aș dori să mulțumesc asistentei mele administrative, doamnei Mary Wingate, care a rămas neclintită, indiferent de câte ori i-am cerut să reediteze, să reformateze sau să refacă același capitol. În cele din urmă, aș fi complet neglijent dacă nu aș mulțumi soției mele incredibil de susținută, Laura, care a tolerat atât prezența, cât și absența mea pe tot parcursul procesului de editare și scriere pentru cea de-a doua ediție a Heart Failure: A Companion to Braunwald's Heart Disease.

Douglas L. Mann, MD, FACC

CĂUTAȚI ACESTE ALTE TITLURI ÎN
FAMILIA BRAUNWALD'S Heart Disease!

Theroux: Sindroame coronariene acute, ediția a 2-a
Taylor: Atlasul tomografiei computerizate cardiace
Kramer și Hundley: Atlasul rezonanței magnetice cardiace
Lilly: Revizuirea și evaluarea bolilor cardiace

Otto și Bonow: Valvular Heart Disease, ediția a 3-a
Issa: Clinical Arhythmology and Lipidology
Ballantyne: Clinical Lipidology

Antman: Cardiovascular Therapeutics, Ediția a 3-a
Black și Elliott: Hypertension
Creager, Loscalzo și Dzau: Vascular Medicine
Moser și Riegel: Cardiac Nursing

CAPITOLUL 1

Arnold M. Katz

Ne-am atins înțelegerea actuală a insuficienței cardiace printr-o evoluție remarcabilă a ideilor care, pentru medicina occidentală, se întinde înapoi cu mai bine de 2500 de ani.1-2 Începând cu secolul al V-lea î.Hr., medicii și oamenii de știință au privit acest sindrom clinic în cel puțin nouă moduri diferite (Tabelul 1-1). decalajul dintre știința de bază și medicina clinică.4 Acest iterativ

sucul, fă asta timp de unsprezece zile când luna scade, pentru că și omul scade în abdomen."8

INSUFICIENTIA CARDIACA CA TULBURARE CIRCULATORIE

și noptieră, între de bază

Procesul a folosit noile cunoștințe de fiziopatologie pentru a îmbunătăți îngrijirea pacientului, în timp ce, în același timp, validarea clinică a noilor abordări terapeutice a adăugat cunoștințelor noastre despre fiziologia de bază.

INSUFICIENTA CARDIACA CA SINDROM CLINIC

Textele clinice atribuite lui Hipocrate, dintre care majoritatea au fost scrise între secolele al V-lea și al III-lea î.e.n., descriu pacienți cu dificultăți de respirație, edem și anasarca.5 Cu toate acestea, deoarece acestea nu sunt specifice, mulți dintre acești pacienți au suferit probabil și alte afecțiuni decât insuficiența cardiacă. Motivul major pentru care diagnosticul este dificil, și adesea imposibil, este că aceste texte nu au o bază în fiziopatologie. Palpitațiile și respirația scurtă, de exemplu, au fost atribuite în mod obișnuit trecerii flegmei, un umor rece generat de creier, în piept.

În secolul al treilea î.Hr., centrul științei medicale s-a mutat în Alexandria, Egipt, unde Herophilus și Erasistratus au efectuat disecție umană și experimente fiziologice. Deși fiziologii alexandrini au recunoscut că inima se contractă și au înțeles funcția valvelor semilunare, eforturile lor nu au avut niciun impact asupra înțelegerii insuficienței cardiace, deoarece nu și-au dat seama că inima este o pompă care circulă sângele. Cu toate acestea, opiniile lor au avut o influență majoră asupra lui Galen, un medic grec care a trăit în Imperiul Roman în timpul secolului al II-lea și ale cărui scrieri aveau să domine gândirea occidentală timp de mai bine de 1500 de ani. Galen știa, de asemenea, că volumul ventricular scade în timpul sistolei și a înțeles funcția valvelor inimii, dar a văzut inima mai degrabă o sursă de căldură decât o pompă (Figura 1-1). Galen a palpat pulsul arterial și a descris ceea ce aproape sigur reprezintă fibrilația atrială atunci când a observat „neregularitate sau neuniformitate completă [a pulsului], atât în bătaia unică, cât și în succesiunea de bătăi"6; totuși, el credea că pulsul este transmis de-a lungul pereților arterelor, mai degrabă decât prin fluxul sanguin pulsatil prin lumenii acestora.7

Neînțelegerea fiziopatologiei insuficienței cardiace a făcut imposibilă aprecierea cauzelor semnelor și simptomelor acestui sindrom și a exclus orice terapie rațională. Aceasta a oferit un fundal pentru tratamentele dispneei și hidropiziei, care includ „luați scabwort și măcinați

și stoarceți-i sucul printr-o cârpă, colectați într-o coajă de ou și temperați cu fagure; dați pacientului zilnic o coajă plină de

Corelațiile dintre manifestările clinice și anomaliile cardiace au devenit posibile la începutul secolului al XVI-lea, când medicii au început să efectueze autopsii pentru a identifica cauzele bolii.9 Cu toate acestea, nu a existat nicio modalitate de a defini relațiile mecaniciste între constatările clinice și cele ale autopsiei la pacienții cu insuficiență cardiacă până în 1628, când William Harvey a descris circulația (Figura 1-2):

„Sunt obligat să concluzionez că la animale sângele este condus în jurul unui circuit cu o mișcare circulară neîncetată, că aceasta este o activitate sau o funcție a inimii pe care o desfășoară în virtutea pulsației sale și că, în concluzie, constituie singurul motiv pentru mișcarea pulsatilă a acelei inimi.”10

În secolul următor, medicii au început să folosească descoperirea lui Harvey pentru a înțelege patofiziologia insuficienței cardiace (Figura 1-3). Prima descriere a bazei hemodinamice a acestui sindrom nu poate fi atribuită unui singur individ, în parte, deoarece progresele medicale din secolele al XVII-lea și al XVIII-lea au fost

TABELUL 1-1

Schimbarea vederilor asupra insuficienței cardiace*

I. Un sindrom clinic

II. O tulburare circulatorie

III. Arhitectura modificată a inimilor care nu au fost

Hemodinamică anormală

Echilibrul lichidelor dezordonat

VI. Anomalii biochimice

Inaniție energetică Contractilitate deprimată Stimulare neuroumorală

VII. Hipertrofie neadaptativă

VIII. Genomica

IX. Epigenetica

„Modificat de la referința 1.

CH 1

spiritele

Aer

Pneuma (aer)

Pneuma (aer)

Plămân

Arterial venos v.

pură

sânge

Vena cava

Spirite vitale

Ficat Băuturi
spirtoase naturale

Aortă

Indiferenţă

Artera pulmonară

Venae cavae

RA

LA

Aortă

RV

LV

Venele pulmonare

FIGURA 1-1 Două vederi ale circulației. A, punctul de vedere al lui Galen. Pneuma derivată din aer ajunge la inimă din plămâni prin artera venoasă (artera pulmonară) și vena arterială (venele pulmonare). Spiritele naturale care intră în inimă din ficat, împreună cu spiritele vitale (căldura) generate în ventriculul stâng, sunt distribuite în tot corpul printr-un flux și reflux în artere. Spiritele animale transportate din creier prin nervi sub formă de flegmă contribuie la formarea revărsărilor pleurale. B, Viziunea după Harvey. Sângele deoxigenat este umbrit întunecat, sângele oxigenat este ușor umbrit. Modificat din Katz AM, Konstam MA. Insuficiență cardiacă: fiziopatologie, biologie moleculară, management clinic, ed 2, Philadelphia, Lippincott/Williams (2009).73

FIGURA 1-2 William Harvey. Portret de stat la Colegiul Regal al Medicilor, pictat când Harvey avea 60 de ani.

larg discutate între autorități și au existat puține publicații, dintre care multe au apărut după moartea autorului. Printre primii care au raportat caracteristicile clinice ale insuficienței cardiace cu hemodinamica anormală au fost Riviere,11 Mayow,12 Lancsi13 și Vieussens14. Acesta din urmă (Figura 1-4), în Traite nouveau de la structure et des causes du mouvement naturel du coeur, publicat în 1715 (anul morții), a integrat un

a lui Harvey

k De Motu Cordis ?

1550 1600 „ 1650 1700 1750

i

1550 1600 1650 1700 1750

An

FIGURA 1-3 Linii temporale care arată evenimentele după publicarea lui Harvey De Motu Cordis în 1628 (linie punctată verticală) și nașterea și moartea lui Riviere, Mayow, Lancisi și Vieussens (dreptunghiuri; zona umbrită pentru Vieussens reflectă incertitudinea cu privire la data nașterii sale). Datele publicațiilor cheie sunt afișate prin dreptunghiuri verticale groase; publicațiile postume sunt indicate prin asteriscuri. Modificat de la Katz AM. Raymond Vieussens și „prima” descriere fiziopatologică a insuficienței cardiace. Dialog Cardiovasc Med 2004;9:179-182.74

istoric de caz superb, o autopsie detaliată și o discuție surprinzător de modernă a fiziopatologiei pentru a descrie baza hemodinamică pentru dispnee și efuziuni pleurale la un pacient cu stenoză mitrală reumatică.

ARHITECTURA ALTERATĂ A INIMILOR DEFACE

Eforturile de a înțelege insuficiența cardiacă au trecut la arhitectura inimii bolnave la începutul secolului al XVIII-lea. Lancisi, în 1707, a făcut distincția între „dilatație”, în care

dimensiunea cavității este crescută, și „hipertrofie”, în care grosimea peretelui este crescută13, iar în 1759 Morgagni a descris cauzalitatea.

FIGURA 1-4 Vieussens ca tânăr. Reproducere din Fishman AP, Richards DW. Circulația sângelui: bărbați și idei, New York, 1964, Oxford University Press.75

legătura dintre supraîncărcarea hemodinamică și hipertrofia cardiacă.15 Aceste observații au fost urmate de mai mult de un secol de descoperiri care s-au concentrat asupra modificărilor arhitecturale ale inimii în deficiență. Observația lui Corvisart conform căreia dilatarea (hipertrofia excentrică) a ventriculului stâng are un prognostic mai rău decât hipertrofia concentrică16 l-a determinat pe Flint să sugereze că hipertrofia este un răspuns adaptativ care protejează pacientul de efectele adverse ale dilatației.17 Totuși, la sfârșitul secolului al XIX-lea, devenise evident pentru Osler și alții însăși că hipertrofia dele este hipertrofia.

Hemodinamică anormală

Mulți fiziologi din secolul al XIX-lea au fost conștienți de faptul că o creștere fiziologică a volumului diastolic duce la o creștere a debitului cardiac,19 în timp ce medicii au privit efectele măririi dimensiunii cavității în termeni de dovezi că dilatarea patologică este asociată cu un prognostic prost (vezi discuția anterioară). Descrierea de către Starling a Legii inimii care îi poartă numele, care a demonstrat că creșterile fiziologice ale volumului diastolic final cresc debitul cardiac20, a fost confuză pentru clinicieni, deoarece părea să contrazică punctul de vedere al secolului al XIX-lea conform căruia dilatarea slăbește inima. Mai mult, în următorii 60 de ani s-a învățat în mod obișnuit că inimile care nu funcționează pe brațul descendent al curbei Starling, unde creșterea volumului camerei scade capacitatea inimii de a ejecta.21 Această concepție eronată a devenit insuportabilă când, în 1965, am subliniat că este imposibil ca o inimă care operează pe brațul descendent al curbei Starling să funcționeze la starea curbă Starling22.

Hemodinamica a rămas centrală pentru înțelegerea insuficienței cardiace în prima jumătate a secolului al XX-lea, când majoritatea pacienților cu boli de inimă prezentau anomalii structurale cauzate de febră reumatică, sifilis și anomalii congenitale. Cu toate acestea, lucrările lui Starling, Wiggers și alții care au studiat hemodinamica cardiacă au avut un impact redus asupra îngrijirii pacientului 3 până la începutul anilor 1940, când Cournand și Richards au adus cateterismul cardiac la pat.23 Evoluțiile ulterioare I în chirurgia cardiacă24 au făcut posibilă atenuarea multor forme de boli cardiace structurale, atât pentru că a rezolvat problemele reumatismale, cât și pentru că nu au fost cauzate de insuficiență cardiacă, dar și de insuficiență cardiacă. boala cardiacă ischemică, cardiomiopa-CH 1 dilatată și insuficiența cardiacă diastolică au apărut ca cauze majore ale acestui sindrom.

Echilibrul de lichide dezordonat

Dispneea și anasarca, care dominaseră tabloul clinic al insuficienței cardiace încă de pe vremea lui Hipocrate, au dat naștere unei suferințe oribile care sunt practic necunoscute astăzi. Deși retenția de lichide a fost propusă ca o cauză a hidropiziei încă din secolul al XVI-lea, nu a existat o modalitate sigură de a scăpa de excesul de sare și apă până în 1920, când Saxl și Heilig au observat accidental proprietățile diuretice ale unui mercurial organic care fusese administrat pentru a trata bolile sifilitice ale inimii.25 fiziologie renală. Acest efort s-a încheiat cu succes în anii 1950 și 1960 cu introducerea tiazidelor și, ulterior, a diureticelor de ansă. Deși acestea și alte medicamente pot provoca de obicei o diureză atât de eficientă încât să elimine congestia, deși uneori în detrimentul provocării unei stări de debit scăzut, ele nu fac nimic pentru a modifica cauzele care stau la baza acestui sindrom. Din acest motiv, accentul în cercetarea insuficienței cardiace a revenit la inimă.

Anomalii biochimice

Trei domenii ale biochimiei au început să aibă un impact major asupra cardiologiei în anii 1950. Prima a fost energetica, care a influențat gândirea în fiziologia musculară încă de la începutul secolului al XIX-lea (vezi capitolul 7). A doua, elucidarea mecanismelor responsabile de contracția musculară, relaxare și cuplarea excitație-contracție, a devenit parte a cardiologiei atunci când rolul modificării contractilității miocardice a fost recunoscut ca o cheie pentru înțelegerea modului în care inimile au eșuat (vezi capitolele 3 și 13). Al treilea domeniu, biochimia interacțiunilor ligand-receptor și căile de transducție a semnalului intracelular responsabile de răspunsul neuroumoral la reducerea debitului cardiac, a condus în anii 1980 la primele progrese majore în tratarea acestui sindrom de la introducerea diureticelor mercuriale (vezi capitolul 2).

Foamete de energie

Termodinamica musculară a fost studiată încă din 1848, când Helmholtz, care a descris prima lege a termodinamicii, a publicat înregistrări ale eliberării de energie de către mușchi ca muncă și căldură. Între anii 1920 și 1950, mai multe grupuri au studiat eficiența mecanică a inimii în deficiență, dar cele mai multe studii experimentale la acea vreme aveau o mică asemănare patofiziologică cu insuficiența cardiacă clinică, deoarece au folosit fie preparate inimă-plămâni de mamifere care se deterioraseră atunci când particulele din perfuzatele blocau microcirculația coronară, fie un model de insuficiență cardiacă pulmonară cauzată de insuficiență cardiacă tripională. insuficienta. Mai recent, spectroscopia RMN și alte metode analitice au demonstrat că nivelurile miocardice de ATP și fosfocreatină sunt reduse semnificativ în inimile care suferă de insuficiență,26-27 și astfel au arătat clar că lipsa de energie joacă un rol important în insuficiența cardiacă (vezi capitolele 7 și 20).

Contractilitate deprimată

În 1955, demonstrația lui Sarnoff că inima se poate deplasa de la o curbă Starling la alta a clarificat rolul contractilității miocardice în reglarea performanței cardiace.28 Deși

Caracterizarea acestui mecanism de reglare la pacienți a fost îngreunată de dificultățile de măsurare a contractilității miocardice, la sfârșitul anilor 1960, grupul lui Braunwald a reușit să arate că contractilitatea este redusă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. o proteină reglatoare în miofilamente, sunt determinanți majori ai contractilității.30 Opinia larg răspândită că agenții inotropi puternici ar beneficia de pacienții cu inimi insuficienți, împreună cu descoperirile privind mecanismele care deprimă contractilitatea, au stimulat eforturile de a dezvolta noi medicamente inotrope. Cu toate acestea, studiile clinice au arătat că terapia inotropă pe termen lung cu agoniști P și inhibitori ai fosfodiesterazei face mai mult rău decât bine.31-32

Importanța umplerii afectate în patogeneza insuficienței cardiace nu a fost recunoscută pe scară largă până în anii 1980, când ecocardiografia și cardiologia nucleară au făcut posibilă documentarea anomaliilor lusitropice în insuficiența cardiacă clinică. Din păcate, eforturile de îmbunătățire a umplerii și prognosticului ventricular la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată au avut puțin succes (vezi capitolul 48).

Stimularea neuroumorală

Importanța unui al treilea tip de anomalie biochimică în inimile în deficiență a fost descrisă în 1983, când Harris33 a subliniat efectele adverse ale răspunsurilor neuroumorale la reducerea debitului cardiac. Deși aceste răspunsuri, dintre care cele mai importante sunt vasoconstricția, retenția de sare și apă și stimularea adrenergică, au evoluat pentru a menține debitul cardiac în timpul efortului și pentru a susține circulația atunci când debitul cardiac scade după hemoragie, ele devin dăunătoare atunci când sunt susținute în insuficiența cardiacă cronică.34

Capacitatea vasoconstricției de a crește consumul de energie cardiacă35 și de a reduce debitul cardiac36 i-a determinat pe Cohn și alții să examineze efectele vasodilatatoarelor asupra prognosticului pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă.37-38 V-HeFT și studiile ulterioare au arătat clar că, deși reducerea postsarcină determină o îmbunătățire hemodinamică pe termen scurt, nu toți supraviețuitorii și supraviețuitorii prelungesc agravarea hemodinamicii. beneficiul dramatic al inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei II (ECA), care a fost documentat pentru prima dată în studiul CONSENSUS I,40 a sugerat că efectele benefice ale inhibitorilor ECA se datorează altor factori decât capacitatea lor de a reduce postsarcina (vezi discuția ulterioară).

HIPERTROFIE MALADAPTIVĂ

Până la sfârșitul anilor 1980, terapia pentru insuficiența cardiacă a devenit atât de eficientă încât s-a presupus adesea că utilizarea judicioasă a diureticelor, vasodilatatoarelor și inotropilor ar putea rezolva majoritatea problemelor la acești pacienți. La acea vreme, înainte ca studiile clinice să documenteze prognosticul nefavorabil al insuficienței cardiace, mulți experți au negat că acesta ar fi un sindrom progresiv. Cu toate acestea, opinia conform

căreia insuficiența cardiacă este pur și simplu o tulburare hemodinamică complicată de retenția de lichide a fost contestată atunci când studiile pe termen lung au arătat că vasodilatatoarele cu acțiune directă pot înrăutăți prognosticul și un rol central pentru contractilitatea deprimată a devenit de nesuportat atunci când s-a constatat că inotropii scurtează supraviețuirea la acești pacienți (vezi discuția anterioară). Explicațiile pentru aceste descoperiri clinice aparent contraintuitive au început să apară în anii 1990, când noi date din domeniile în expansiune ale biologiei moleculare au reaprins interesul pentru efectele dăunătoare ale hipertrofiei cardiace.

Accentul pus pe hipertrofia cardiacă cu un secol mai devreme (vezi discuția anterioară) nu fusese complet uitat; Meerson, care în anii 1950 a folosit metode moderne pentru a studia răspunsul hipertrofic la supraîncărcarea hemodinamică la animale, a observat, la fel ca Osler cu mai bine de 50 de ani în urmă18, că hipertrofia indusă de supraîncărcare este atât benefică, cât și dăunătoare. stresul în stenoza aortică compensată.42-44 Aceste constatări, care au demonstrat, de asemenea, că deteriorarea inimii care nu este doar o consecință a supraîncărcării susținute, au sugerat că răspunsul hipertrofic în sine ar putea juca un rol central în cauzarea hipertrofiei dezadaptative.45

Dovezile conform cărora schimbările în compoziția moleculară a inimii în deficiență joacă un rol în acest sindrom au fost publicate în anii 1950, când s-a raportat că greutatea moleculară a miozinelor izolate din inimile în deficiență a crescut.46 Cu toate acestea, incapacitatea mai multor alte grupuri de a reproduce aceste descoperiri47 a provocat o controversă acerbă care a fost rezolvată atunci când datele fizico-chimice inițiale au fost dovedite mai durabile. din descoperirile timpurii că modificările activității miozin-ATPazei reprezintă un mecanism „tonic" care reglează contractilitatea miocardică, care diferă fundamental de mecanismele „fazice" mediate de modificările legării calciului de proteinele contractile (vezi discuția anterioară).49

Epoca modernă de înțelegere a fiziopatologiei insuficienței cardiace a început în 1962, când Alpert și Gordon au raportat că activitatea ATPazei este redusă în miofibrilele izolate din inimile umane în deficiență. Scheuer și Penpargkul, în colaborare cu grupul meu, au descoperit că supraîncărcarea nu numai că scade turnover-ul energetic de către proteinele contractile, dar și încetinește transportul calciului de către reticulul sarcoplasmatic.52 Izumo, Nadal-Ginard și alții53-54 au demonstrat ulterior că expresia crescută a ATPazei p-miozinei scăzute face parte dintr-o izoforma fetală a lanțului greu de reversiune a inimii fătului. Importanța acestor modificări moleculare a fost evidențiată prin constatarea că modificări opuse apar în hipertrofia fiziologică indusă de antrenament („inima atletului"), unde exprimarea crescută a izoformei lanțului greu de ATPază a-miozină crește activitatea și contractilitatea ATPazei.55

Importanța practică a hipertrofiei dezadaptative a devenit evidentă în 1985, când Janis Pfeffer, Mark Pfeffer și Braunwald au raportat că inhibitorii ECA încetinesc creșterea progresivă a cavității, pe care au numit-o remodelare, care urmează infarctului miocardic experimental (vezi capitolul 15). observațiile, împreună cu dovezile că supraîncărcarea determină deteriorarea inimii (vezi discuția anterioară), indică faptul că răspunsul

hipertrofic poate fi, în funcție de mecanismele specifice de semnalizare care sunt activate, fie adaptativ, fie dezadaptativ58-62.

GENOMICA

La scurt timp după ce biologia moleculară a ajuns în centrul cardiologiei la sfârșitul anilor 198063, laboratorul Seidman a descris prima cauză moleculară a unei cardiomiopatii familiale, o mutație missense a genei lanțului greu al p-miozinei cardiace. (vezi capitolul 27).65 Posibilitatea de a modifica căile semnalului controlate de aceste mutații pentru a activa creșterea adaptivă a miocitelor cardiace și a inhiba hipertrofia dezadaptativă reprezintă una dintre cele mai promițătoare linii de investigație actuale.58-61.

EPIGINETICĂ

Un tip de reglare recent descoperit, denumit epigenetică66, s-a descoperit recent că funcționează în insuficiența cardiacă. Reglarea epigenetică diferă de mecanismele genomice mai familiare, ale căror ținte primare includ factori de transcripție care interacționează cu ADN-ul și splicing alternativ care permite sinteza diferitelor izoforme de proteine prin rearanjarea informațiilor codificate în exonii ADN-ului genomic. Mecanismele epigenetice modifică semnalizarea proliferativă prin metilarea citozinei în ADN-ul genomic, acetilarea histonei și inhibarea traducerii ARN prin secvențe mici de ARN numite microARN. Metilarea citozinei a fost implicată în unele cardiomiopatii familiale67-68, în timp ce acetilarea histonelor poate modifica hipertrofia cardiacă indusă de supraîncărcare.69-70 Dovezile că microARN-urile reglează hipertrofia cardiacă71-72 este de potențială importanță terapeutică deoarece segmentele scurte de ARN, numite (si)ARN-uri mici, pot reduce genele specifice de interferență. Capacitatea (si)ARN-urilor, care sunt sintetizate cu ușurință comercial de a bloca căile proliferative specifice, promit abordări suplimentare care încetinesc deteriorarea inimii care eșuează prin inhibarea hipertrofiei dezadaptative.

CONCLUZII ȘI DIRECȚII VITORIALE

Impactul tot mai mare al descoperirilor rezumate în acest capitol asupra îngrijirii pacientului este evident atunci când sunt comparate discuțiile despre terapia pentru insuficiența cardiacă din manualele recente de cardiologie (Figura 1-5). Prima ediție a lui Hurst and Logue's Heart Disease, publicată în 1966, consacră aproape două treimi din discuție glicozidelor cardiace și toxicității acestora; restul descrie diuretice și odihnă. Lungimea relativă a discuțiilor despre odihnă, diuretice și digitalice din acest text diferă puțin de cele din manualul lui White din 1931, Heart Disease. Privind înapoi și mai departe, până în 1908, descrierea terapiei pentru insuficiența cardiacă în Bolile Mackenzie ale inimii consacră mai mult de 11 pagini acțiunilor și toxicității glicozidelor cardiace; câte o jumătate de pagină pentru nitroglicerină și nitrit de amil, care sunt descrise ca „vaso-dilatatoare”; două pagini la nivelul corespunzător de activitate; trei la dietă; îngrijirea intestinelor și „factorul mental” primesc câte o jumătate de pagină; și nu există practic nimic despre diuretice.

Discuțiile manuale despre terapia insuficienței cardiace s-au schimbat dramatic începând cu anii 1970. Spatiul alocat diureticelor a ramas cam acelasi, dar recomandarile de odihna practic au disparut si discutiile despre digitalice au scazut remarcabil. Acesta din urmă se datorează în parte unei scăderi a frecvenței toxicității digitalice, deoarece glicozidele cardiace, odată văzute ca printre puținele forme eficiente de terapie, erau de obicei administrate în doze foarte mari la pacienții grav bolnavi. Discuțiile despre inotropii nonglicozidici au apărut în anii 1970, la fel ca și beneficiile pe termen scurt ale vasodilatatoarelor. Blocarea neuroumorală și p-blocantele au primit discuții separate în ediția din 2001 a Braunwalds Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Și mai izbitoare sunt progresele recente în terapia cu dispozitive, care nu sunt incluse în Figura 1-5.

Evoluția înțelegerii noastre a fiziopatologiei și a tratamentului insuficienței cardiace descrise în acest capitol reprezintă unul dintre succesele majore în cercetarea biomedicală. Acest progres remarcabil, care a fost posibil prin interacțiuni din ce în ce mai eficiente dintre știința de bază și investigația clinică, continuă o tradiție care a început atunci când Harvey a descris circulația. Impactul în creștere al biologiei moleculare, împreună cu o mai bună înțelegere a beneficiilor și efectelor secundare ale terapiei, oferă o promisiune considerabilă pentru câștiguri viitoare în capacitatea noastră de a gestiona pacienții cu insuficiență cardiacă.

REFERINȚE

Katz, AM (1997). Concepte în evoluție ale insuficienței cardiace: cuptor de răcire, pompa defectuoasă, mărirea mușchilor. Partea I. Insuficiența cardiacă ca tulburare a pompei cardiace. J Cardiac Fail, 3, 319-334.

Katz, AM (1998). Concepte în evoluție ale insuficienței cardiace: cuptor de răcire, pompa defectuoasă, mărirea mușchilor. Partea a II-a. Hipertrofia și dilatarea inimii în deficiență. J Cardiac Fail, 4, 67-81.

Katz, AM (2008). Viziunea „modernă” a insuficienței cardiace: cum am ajuns aici?. Circ Heart Fail, 1, 63-71.

Katz, AM (2008). „Decalajul” dintre bancă și noptieră: lărgirea sau îngustarea. J Cardiac Fail, 14, 91-94.

Katz, AM și Katz, PB (1962). Bolile inimii în lucrările lui Hipocrate. Brit Heart J, 24, 257-264.

Siegel, RE (1968). Sistemul de fiziologie și medicină al lui Galen. Basel, Elveția: Karger.

Harris, CRS (1973). Inima și sistemul vascular în medicina greacă antică. Oxford, Marea Britanie: Oxford University Press.

Singer, C. (1988). Fasciculus medicinae al lui Johannes de Ketha. Birmingham Ala, Clasici ale medicinei.

White, PD (1957). Evoluția cunoștințelor noastre despre inimă și bolile sale începând cu 1628. Circulation, 15, 915-923.

Harvey, W. (1628). Exercitatio Anatomica de Moto Cordis et Sanguinis in Animalibus. Frankfurt, Germania: William Fitzer.

Major, RH (1945). Descrieri clasice ale bolii (ed. a III-a). Springfield Ill: CC Thomas.

Mayow, J. (1674). Tractus Quinque Medico-Physici.in Medico-Physical Works, Edinburgh, Marea Britanie: The Alambic Club; 1907.

Lancisi, GM Aneurysmatibus. Opus posthumam, Roma, 1745, Palladis (Tradus de WC Wright, New York, 1952, Macmillan).

Jarcho, S. (1980). Conceptul de insuficienta cardiaca. De la Avicenna la Albertini. Cambridge Mass: Harvard University Press.

Morgagni, JB (1769). Scaunele și cauzele bolilor investigate de anatomie: în cinci cărți. Londra: Millar și Cadell (Trad. de B. Alexander).

Corvisart, JN (1812). Un eseu despre bolile și leziunile organice ale inimii și ale marilor vase. Boston: Bradford & Read (Tradus de J. Gates).

Flint, A. (1870). Boli ale inimii (ed 2). Philadelphia: HC Lea.

Osler, W. (1892). Principiile și practica medicinei. New York: Appleton.

Katz, AM (2002). Ernest Henry Starling, predecesorii săi și „legea inimii". Circulation, 106, 2986-2992.

Starling, EH (1918). Conferința Linacre despre legea inimii. Londra: Longmans Green.

McMichael, J. (1950). Farmacologia inimii defectuoase. Springfield Ill: CC Thomas.

Katz, AM (1965). Limbul descendent al curbei Starling și inima defectuoasă. Circulation, 32, 871-875.

Cournand, A. (1975). Cateterismul cardiac. Dezvoltarea tehnicii, contribuțiile sale la medicina experimentală și aplicarea sa inițială la om. Acta Med Scand Suppl, 579, 3-32.

Comroe, JH, Jr. și Dripps, RD (1974). Ben Franklin și operația pe cord deschis. Circ Res, 35, 661-669.

Saxl, P., & Heilig, R. (1920). Uber die diuretiche Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjektionen. Wien Klin Wochenschr, 33, 943-944.

Ingwall, JS (2002). ATP și inima. Norwell Mass: Kluwer.

Neubauer, S. (2007). Inima defectuoasă - un motor fără combustibil. N Engl J Med, 356, 1140-1151.

Sarnoff, SJ (1955). Contractilitatea miocardică așa cum este descrisă de curbele funcției ventriculului: observații asupra legii lui Starling a inimii. Physiol Rev, 35, 107-122.

Gault, JH, Ross, J., Jr., & Braunwald, E. (1968). Starea contractilă a ventriculului stâng la om: relații instantanee tensiune-viteză-lungime la pacienții cu și fără boală a miocardului ventricularului stâng. Circ Res, 22, 451-463.

Katz, AM (1967). Reglarea contractilității mușchilor cardiaci. J Gen Physiol, 50, 185-196.

Yusef, S., & Teo, K. (1990). Agenții inotropi cresc mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Tiraj, 82(suppl III), III-673 (rezumat).

Felker, GM și O'Connor, CM (2001). Terapia inotropă pentru insuficiența cardiacă: o abordare bazată pe dovezi. Am Heart J, 142, 393-401.

Harris, P. (1983). Evoluția și pacientul cardiac. Cardiovasc Res, 17, 313-319, 373378, 437-445.

Francis, GS, Goldsmith, SR, Levine, TB și colab. (1984). Axa neuroumorală în insuficiența cardiacă congestivă. Ann Intern Med, 101, 370-377.

Evans, CL, & Matsuoka, Y. (1915). Efectul diferitelor condiții mecanice asupra metabolismului gazos și eficienței inimii mamiferelor. J Physiol (Londra), 49, 378-405.

Ross, J., Jr. (1976). Nepotrivirea postsarcină și rezerva de preîncărcare: un cadru conceptual pentru analiza funcției ventriculare. Prog Cardiovasc Dis, 18, 255-264.

Cohn, JN, & Franciosa, JA (1977). Terapia vasodilatatoare a insuficientei cardiace. N Engl J Med, 297, 27-31, 254-258.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor (V-HeFT). N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Francis, GS (2001). Fiziopatologia insuficientei cardiace cronice. Am J Med, 110 (supliment 7A), 37S-46S.

Grupul de studiu al consensusului. (1987). Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav. N Engl J Med, 316, 1429-1434.

Meerson, FZ (1961). Despre mecanismul hiperfuncției compensatorii și insuficienței inimii. Cor Vasa, 3, 161-177.

Sandler, H. și Dodge, HT (1963). Tensiunea ventriculară stângă și stresul la om. Circ Res, 13, 91-104.

Hood, WP, Jr., Rackley, CE și Rolett, EL (1968). Stresul de perete în ventriculul stâng uman normal și hipertrofiat. Am J Cardiol, 22, 5550-5558.

Grossman, W., Jones, D. și McLaurin, LP (1975). Stresul pe perete și modelele de hipertrofie în ventriculul stâng uman. J Clin Invest, 56, 56-64.

Katz, AM (1990). Cardiomiopatie de suprasolicitare. Un determinant major al prognosticului în insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 322, 100-110.

Olson, RE, Ellenbogen, E., & Iyengar, R. (1961). Miozina cardiacă și insuficiența cardiacă congestivă la câine. Circulation, 24, 471-482.

Katz, AM (1970). Proteine contractile ale inimii. Physiol Rev, 50, 63-158.

Mueller, H., Franzen, J., Rice, RV, și colab. (1964). Caracterizarea miozinei cardiace de la câine. J Biol Chem, 239, 1447-1456.

Katz, AM (1976). Mecanisme tonice și fazice în reglarea contractilității miocardice. Basic Res Cardiol, 71, 447-455.

Alpert, NR, & Gordon, MS (1962). Activitatea adenozin trifosfatazei miofibrilare în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Physiol, 202, 940-946.

Hoh, JY, McGrath, PA și White, RI (1976). Analiza electroforetică a multiplelor forme de miozină în mușchii cu contracție rapidă și lentă ai puiului. Biochem J, 157, 87-95.

Penpargkul, S., Repke, DI, Katz, AM, et al. (1977). Efectul antrenamentului fizic asupra transportului de calciu de către reticulul sarcoplasmatic cardiac de șobolan. Circ Res, 40, 134-138.

Izumo, S., Lompre, AM, Matsuoka, R., et al. (1987). ARN-ul mesager al lanțului greu al miozinei și tranzițiile izoforme ale proteinei în timpul hipertrofiei cardiace. Interacțiunea dintre semnalele hemodinamice și cele induse de hormoni tiroidieni. J Clin Invest, 79, 970-977.

Izumo, S., Nadal-Ginard, B., & Mahdavi, V. (1988). Inducerea protooncogenei și reprogramarea expresiei genei cardiace produse de suprasolicitarea presiunii. Proc Natl Acad Sci USA, 85, 339-343.

Scheuer, j., Buttrick, P. (1985). Răspunsurile hipertrofice cardiace la sarcini patologice și fiziologice. Circulation, 75 (partea 2):1, 63-I-68.

Pfeffer, JM, Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1985). Influența terapiei cronice cu captopril asupra ventriculului stâng infarct al șobolanului. Circ Res, 57, 84-95.

Katz, AM (1990). Angiotensina II: regulator hemodinamic sau factor de creștere? J Mol Cell Cardiol, 22, 739-747.

McKinsey, TA și Olson, EN (2005). Către terapiile transcripționale ale inimii în deficiență: ecrane chimice pentru modularea genelor. J Clin Invest, 115, 538-546.

Bock, G. și Goode, J. (eds.). (2006). Insuficiență cardiacă: molecule, mecanisme și ținte terapeutice Chichester, Marea Britanie: Wiley.

Selvetella, G., Hirsch, E., Notte, A., și colab. (2004). Căi hipertrofice adaptive și dezadaptative: puncte de convergență și divergență. Cardiovasc Res, 63, 373-380.

Dorn, GW, II, & Force, T. (2005). Protein kinaza cascadă în reglarea hipertrofiei cardiace. J Clin Invest, 115, 527-537.

Hill, JA și Olson, EN (2008). Plasticitatea cardiacă. N Engl J Med, 358, 1370-1380.

Katz, AM (1988). Biologie moleculară în cardiologie, o schimbare paradigmatică. J Mol Cell Cardiol, 20, 355-366.

Geisterfer-Lowrance, AAT, Kass, S., Tanigawa, G., et al. (1990). O bază moleculară pentru cardiomiopatia hipertrofică familială: o mutație missense a genei lanțului greu al miozinei p-cardiace. Cell, 62, 999-1006.

Ho, CY și Seidman, CE (2006). O abordare contemporană a cardiomiopatiei hipertrofice. Circulation, 113, 858-862.

Goldberg, AD, Allis, CD și Bernstein, W. (2007). Epigenetica: un peisaj prinde contur. Cell, 128, 635-638.

Robertson, KD (2005). Metilarea ADN-ului și bolile umane. Nat Rev Genet, 6, 597-610.

Rodenhiser, D. și Mann, M. (2007). Epigenetica și boala umană: traducerea biologiei de bază în aplicații clinice. CMAJ, 174, 341-348.

Backs, J. și Olson, EN (2006). Controlul creșterii cardiace prin acetilarea/dezacetilarea histonelor. Circ Res, 98, 15-24.

Trivedi, CM, Luo, Y., Yin, Z., şi colab. (2007). Hdac2 reglează răspunsul hipertrofic cardiac prin modularea activității Gsk3 beta. Nat Med, 13, 324-331.

Chien, KR (2007). MicroARN-urile și inima revelatoare. Nature, 447, 389-390.

van Rooij, E., & Olson, EN (2007). MicroARN: noi regulatori puternici ai bolilor de inimă și ținte terapeutice provocatoare. J Clin Invest, 117, 2369-2376.

Katz, AM, Konstam, MA (2009). Insuficiență cardiacă: fiziopatologie, biologie moleculară, management clinic, ed 2, Philadelphia, Lippincott/Williams.

Katz, AM (2004). Raymond Vieussens și „prima” descriere fiziopatologică a insuficienței cardiace. Dialog Cardiovasc Med, 9, 179-182.

Fishman, AP și Richards, DW (1964). Circulația sângelui: bărbați și idei. New York: Oxford University Press.

CAPITOLUL 2

Baza moleculară a insuficienței cardiace

Abhinav Diwan și Gerald W. Dorn II

Insuficiența cardiacă începe după ce un eveniment index inițial produce o scădere a capacității de pompare a ventriculului. La nivel celular, insuficiența cardiacă este cauzată de modificări ale biologiei miocitelor cardiace (vezi capitolul 3), precum și prin pierderea progresivă a miocitelor cardiace (vezi capitolul 6). Pierderea de miocite poate fi focală (de exemplu, infarct miocardic) sau difuză (de exemplu, infecție virală, supraîncărcare hemodinamică, anomalii genetice). Astfel, insuficiența cardiacă este sindromul clinic comun cauzat de oricare dintr-un grup divers de stimuli dăunători suficienti pentru a produce insuficiență miocardică. Caracteristicile specifice și evoluția clinică a insuficienței cardiace pot fi determinate mai mult de răspunsul miocardic la leziune și de supraîncărcarea hemodinamică care o însoțește, decât de natura specifică a injuriei primare. Cu leziuni cardiace sau stres hemodinamic, sunt activate o multitudine de căi de semnalizare care pot fi predominant compensatorii sau dezadaptative. În consecință, studiile moleculare efectuate în ultimele 3 decenii au definit semnăturile biochimice și transcripționale ale miocardului eșuat, iar experimentarea reducționistă a delimitat mecanismele responsabile de adaptare și decompensare funcțională.

Datele acumulate arată că semnalizarea moleculară a insuficienței cardiace este complexă și implică activarea mai multor căi care prezintă inhibarea și potențarea diafoniei, redundanță funcțională și feedback sau reglare feedforward. Au fost stabilite legături patofiziologice importante din punct de vedere clinic între determinanții moleculari ai contractilității cardiomiocitelor, creșterea cardiomiocitelor și moartea cardiomiocitelor. Astfel, temele fiziopatologiei insuficienței cardiace au trecut de la un accent primar pe factorii mecanici la cei moleculari. În consecință, domeniul s-a îndepărtat de terapiile timpurii care au stimulat căile neurohormonale în încercarea de a îmbunătăți funcția pompei prin creșterea inotropiei miocitelor cardiace (catecolamine, inhibitori ai fosfodiesterazei) sau prin scăderea încărcării hemodinamice (vasodilatatoare arteriale și venoase, diuretice).1-2. căi de semnalizare (blocante p-adrenergice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei) cu măsuri „bionice” care vizează odihna, restaurarea și recuperarea miocardului defectuos (dispozitive de asistență ventriculară) sau corectarea disfuncției cardiace electromecanice

(terapie de resincronizare).3-5. ținte și abordări noi pentru insuficiența cardiacă (vezi capitolul 50).6

TEHNICI DE INVESTIGAȚIE ȘI MODELARE MOLECULARĂ

Explozia de informații moleculare cu privire la patofiziologia insuficienței cardiace este rezultatul experimentelor reducționiste folosind modelarea moleculară și fiziologică avansată în sistemele manipulate genetic și o abordare mai integrată care profită de platformele de mare debit dezvoltate recent pentru analiza genetică a specimenelor clinice mici în insuficiența cardiacă umană. Paradigma generală este aceea a unui stimul biomecanic extrinsec care activează căile de semnalizare moleculară. Cardiomiocitul răspunde cu o expresie modificată a genei care modifică structura proteică a celulei și

8 măsoară efectele manipulărilor experimentale asupra contracției, relaxării și tranzitorii de calciu.

O limitare majoră a studiilor asupra miocitelor cardiace cultivate și izolate este că impactul experimentului asupra funcției cardiace și cardiovasculare integrate nu poate fi determinat. Aceasta necesită perturbare și analiză într-un organism intact cu o asemănare suficientă cu omul pentru ca concluziile să aibă relevanță pentru condiția umană. O cerință suplimentară este capacitatea de a efectua manipulări genetice specifice în organism, care permite specificitatea perturbării moleculare și țintirea țesuturilor, care de obicei nu este posibilă folosind agenți farmacologici. Deși informații de bază importante au derivat din studiile asupra muștelor de fructe și peștilor zebră, șoarecele modificat genetic (transgenic sau knockout) și modelat fiziologic a devenit sistemul experimental dominant pentru examinarea in vivo a evenimentului molecular care mediază hipertrofia cardiacă și insuficiența cardiacă.

Abordările transgenice de creștere a funcției sunt utilizate în mod obișnuit pentru a evalua dacă o anumită genă și produsul său proteic sunt, în virtutea implicării funcționale a proteinei într-o anumită cale, suficiente pentru a provoca un anumit rezultat. Expresia specifică cardiomiocitelor este obținută în mod convențional prin determinarea expresiei ADNc folosind promotori specifici cardiaci, cum ar fi Mlc2v și aMHC.15,10 Acești promotori conduc la expresia genelor de nivel înalt în inima embrionară timpurie (Mlc2v) sau la scurt timp după naștere (aMHC) și după aceea. Pentru genele cu efecte dăunătoare asupra dezvoltării cardiace fetale sau postnatale care confundă interpretarea experimentală sau pot fi letale17, sistemele de expresie condiționată permit exprimarea transgenelor în condiții definite temporal prin administrarea de tetraciclină sau mifepristonă18-20.

Abordările de pierdere a funcției sunt utile pentru a determina dacă o anumită genă (sau produsul său proteic) este necesară pentru un rezultat dat. Există mai multe modalități de a scădea funcția genelor, cum ar fi expresia transgenică a mutanților inhibitori dominanti și expresia transgenică sau mediată de adenoviral/AAV a ARN-urilor de interferență scurtă (siRNAs). Din cauza problemelor de specificitate și stabilitate cu ARNsi, potențialul de efecte neprevăzute ale proteinelor inhibitoare mutante și posibilitatea ca expresia forțată în sine să

poată induce patologie,21 ablația genică țintită este considerată standardul de aur pentru pierderea funcției.22 Limitările ablației genelor liniei germinale legate de efectele noncardiace au fost abordate de tehnologia de ablație cardio-specifică Cre-Locypress-ex și de tehnologia de ablație cardio-specifică Cre-Locytex. Cre.23-24

Deși manipulările genetice pot produce fenotipuri cardiace care să permită o perspectivă mecanică, frecvent consecințele unei gene supraexprimate sau ablate sunt interogate în continuare prin intervenție chirurgicală sau farmacologică. Chirurgia cardiacă la șoarece nu a fost efectuată atunci când manipularea genetică a șoarecelui a ajuns la majorat. Dezvoltarea modelării microchirurgicale pentru supraîncărcare de presiune, supraîncărcare de volum, transplant heterotopic, infarct și ischemie-reperfuzie, împreună cu progresele în tehnicile microanalitice pentru studii hemodinamice sau electrofiziologice invazive și imagistica ecocardiografică neinvazivă și rezonanță magnetică sofisticată, a finalizat „trusa de studii" investigațională pentru modelarea genetică și in vivo. soareci.7'25-27

Ontogenia moleculară este recapitulată de hipertrofia cardiacă

Hipertrofia cardiacă și insuficiența cardiacă la adult sunt caracterizate prin reexprimarea genelor cardiace fetale.28-30 Aici, explorăm motivele acestei caracteristici prototipice. Deoarece insuficiența cardiacă rezultă din pierderea miocardului funcțional, răspunsul compensator optim la insuficiența cardiacă este repararea sau regenerarea miocardului. Într-adevăr, răspunsul universal la insuficiența miocardică este hipertrofia cardiacă. Hipertrofia este măsurată la nivel de organ folosind indici de imagistică electrocardiografică, ecocardiografică sau prin rezonanță magnetică ai masei miocardice și a mărimii cardiace și este reflectată de mărirea cardiomiocitelor pe axa scurtă (supraîncărcare de presiune) sau pe axa lungă (supraîncărcare de volum). incapacitatea miocitelor cardiace adulte de a crește în număr prin mitoză și citokineză după perioada postnatală timpurie.32-33 Dovezile acumulate susțin prezența celulelor progenitoare cardiace rezidente și imigrante pluripotente în miocardul adult,34,35 dar potențialul regenerativ al acestor celule nu este încă cunoscut; și în prezent nu se crede că aceste celule contribuie într-un mod major la reînnoirea și repopularea cardiomiocitelor în circumstanțe tipice.

Un semn distinctiv al hipertrofiei patologice în inima adultă este reexprimarea genelor cardiace embrionare (și a proteinelor pe care le codifică), adesea denumit „programul genelor fetale". Acesta este cel mai clar exemplu al modului în care răspunsul cardiac la stres sau leziuni recapitulează aspecte ale dezvoltării cardiace. Așa cum ar fi de așteptat pentru un program coordonat de gene exprimate, cea mai timpurie schimbare detectabilă (în câteva ore după supraîncărcarea inimii prin presiune sau stimularea cardiomiocitelor cultivate la hipertrofie) este inducerea factorilor de transcripție reglatori, c-fos, c-jun, jun-B, c-myc și egr-1/nur77, iar modificările de inducție tipice ale ciclului de căldură sunt proteinele de șoc termic (HSP). dintre aceștia și alți factori de transcripție, numiți „gene de răspuns timpuriu", determină expresia genelor din aval în programul fetal (Figura 2-1). Factorul natriuretic atrial (ANF) este gena cardiacă fetală prototipică, exprimată timpuriu în

timpul dezvoltării inimii prin interacțiunile coordonate ale factorilor de transcripție Nkx2.5, GATA-4 și PTX.37

GATA4, o proteină care leagă ADN-ul degetului de zinc, este esențială pentru embriogeneză și formarea tubului liniar al inimii38 și este exprimată și în inima adultului. Siturile de legare GATA4 se găsesc pe promotorii diferitelor gene exprimate cardiace ca ANF, BNP, ET-1, actină a-scheletică, aMHC, |3MHC, troponina cardiacă c și AT1R și reglează transcripția mai multor gene ca răspuns la supraîncărcarea de presiune și semnalizarea neurohormonală. Expresia forțată a GATA4 la niveluri scăzute provoacă o hipertrofie ușoară cu creșterea fibrozei, în timp ce deleția specifică cardiomiocitelor a GATA4 a diminuat hipertrofia indusă de efort și hipertrofia de supraîncărcare a presiunii, fără niciun efect asupra creșterii normale a inimii. discuție ulterioară), este transdus parțial prin fosforilarea indusă de GSK3|3 și suprimarea activității transcripționale GATA4. GATA4 se complexează, de asemenea, cu alți factori de transcripție, cum ar fi Nkx2.5, MEF2, coactivatorul p300, SRF și NFAT pentru a afecta expresia genei cardiace (vezi Figura 2-1).40

SRF (serum response factor), un factor de transcripție îmbogățit cu inimă, 41 a fost identificat ca un regulator transcripțional care s-a asociat cu elementul de răspuns seric (SRE) cu secvențe de recunoaștere caracteristice (casete CArG) în promotorul genei c-fos. SRF este esențial pentru sarcomerogeneză pe baza interacțiunii sale coordonate cu alți factori de transcripție, cum ar fi SMAD1/3, Nkx2-5 și GATA4. Ablația condiționată a genei cardiace specifice a SRF a dus la letalitatea embrionară din cauza insuficienței cardiace în timpul maturizării camerei, asociată cu apoptoza cardiomiocitelor.42 Dovezile de confirmare pentru un rol critic al SRF în homeostazia cardiacă normală și a cardiomiocitelor au venit din ablația condiționată a genei cardiomiocitelor la șoarecele adulți, ceea ce a demonstrat dezvoltarea progresivă a inimii cu sarcină de organizare a cardiomiocitelor. insuficiență.43 Miocardina este un coactivator cardiac și specific mușchiului neted al SRF.

FIGURA 2-1 Reglarea expresiei genelor în creșterea normală și hipertrofia patologică. Un set comun de factori de transcripție determină creșterea cardiacă normală și hipertrofia patologică, cum ar fi GATA4, Nkx2.5, SRF, MEF2 și NFAT. Căile de semnalizare a hipertrofiei au ca rezultat fosforilarea histon deacetilazelor (HDAC) cu export în afara nucleului, permițând acetilarea histonelor de către histon acetil transferaze (HAT), cu activarea transcripției genelor pentru a genera ARN mesager (ARNm). ARNm este îmbinat pentru a produce o formă matură, care recrutează mașina de sinteză a proteinelor care duce la traducerea proteinelor. MicroARN-urile (miARN-urile) inhibă translația ARNm și/sau intensifică degradarea ARNm pentru a regla negativ traducerea. Familia FoxO3 și factorii de transcripție Wnt (neprezentați) reglează negativ creșterea hipertrofică.

Expresia sa este indusă de fenilefrină (PE) in vitro și se leagă de SRF și induce transcripția ANF. În consecință, expresia cardiacă forțată a miocardinei cauzează hipertrofie patologică in vivo cu expresia genei fetale.44

Consecințele modificării exprimării genei cardiace asupra funcției miocardice sunt variate: (1) Expresia ANF ventriculară (și peptida natriuretică cerebrală aferentă [BNP]) este robustă în hipertrofia patologică și insuficiență cardiacă, iar creșterea secreției de BNP din inimă formează baza unui biomarker clinic larg utilizat pentru testul biomarkerului clinic al insuficienței cardiace. a sugerat că creșterea |3-MHC ar putea afecta contractilitatea miocardică,40-47, dar există puține dovezi directe de susținere.48 (3) Reglarea descendentă a genei care codifică reticulul sarcoplasmatic Ca2+ ATPaza (SERCA), pompa de Ca2+ responsabilă pentru recaptarea rapidă a calciului în reticulul sarcoplasmatic,49 este responsabilă pentru semnalul experimental al calciului uman și anormalitățile observate în inimă. insuficiență.50-51 Terapiile genetice experimentale pentru insuficiența cardiacă vizează, prin urmare, SERCA și inhibitorul său endogen fosfolamban.52

În plus față de clasicele cinci gene fetale raportate (fiMHC, actină a-scheletică, ANF, BNP și SERCA), analiza transcriptomului folosind micromatrice de mare randament în inimile umane și de șoarece care defectează au identificat sute de gene reglate în sus și în jos în hipertrofia și insuficiența cardiacă53-55 (o bază de date cuprinzătoare a acestor modificări ale expresiei genice este acum disponibilă la cardiogenomics). Pe lângă faptul că oferă o perspectivă mecanică asupra insuficienței cardiace, semnăturile ARNm miocardice pot fi biomarkeri de prognostic sau ghiduri terapeutice.50-59.

O nouă perspectivă interesantă este potențialul microARN-urilor de a furniza informații incrementale despre starea moleculară a miocardului.00 MicroARN-urile (miARN-urile) sunt ARN-uri mici (~22 de nucleotide) care se găsesc în mod natural, care reglează negativ expresia genelor prin promovarea degradării ARNm și/sau inhibarea translației ARNm, 01 suprimând astfel sinteza proteinelor (figura 2-1). Expresia miARN-ului miocardic este alterată în miocardul hipertrofic și în deficiență, 0O-02-03 sugerând că reglarea miARN indusă de stres contribuie la reprogramarea genelor miocardice în hipertrofia patologică și insuficiența cardiacă.

Semnalizarea moleculară a creșterii normale a inimii și a hipertrofiei cardiace fiziologice

Hipertrofia cardiacă este frecvent clasificată fie ca „fiziologică” (de exemplu, creșterea postnatală normală și mărirea cardiacă care rezultă din condiționarea fizică) sau „patologică” (adică, hipertrofia reactivă ca răspuns la suprasolicitarea hemodinamică și leziunile miocardice). și calea de semnalizare. Stimulii fiziologici precum exercițiul și sarcina produc hipertrofie fiziologică, în timp ce patologiile cardiace precum supraîncărcarea hemodinamică, infarctul miocardic sau leziunile miocardice toxice și infecțioase produc hipertrofie patologică. Relația stimul-răspuns a fost clar definită într-un

studiu recent care a folosit tehnici microchirurgicale avansate pentru a produce supraîncărcare intermitentă de presiune, care a indus hipertrofie cantitativ mai puțin severă cu fibroză minimă și reexpresie genică fetală, dar cu caracteristicile patologice cheie ale hipertrofiei de suprasarcină reactivă tradițională a presiunii.00

Hipertrofia fiziologică a inimii adulte împărtășește trăsături importante cu creșterea cardiacă normală care distinge hipertrofia fiziologică de cea patologică: amploarea hipertrofiei fiziologice la sportivi și în timpul sarcinii nu este de obicei suficientă pentru a împiedica funcția mecanică normală a inimii, depunerea miocardică de colagen nu este observată, densitatea capilară crește proporțional cu alterările bioenergetice ale acidului miocardic, metabolismul și biogeneza mitocondrială sunt favorabile, iar hipertrofia fiziologică regresează fără sechele permanente la întreruperea stimulului incitator.05 Un factor determinant probabil al acestor caracteristici favorabile este absența programului caracteristic genelor fetale observat în hipertrofia patologică. pentru a preveni sau ameliora efectele hipertrofiei patologice și ale insuficienței cardiace.

Atât creșterea cardiacă normală, cât și hipertrofia fiziologică sunt mediate prin factorul de creștere peptidic, IGF-1.70

10 Hormonul de creștere eliberat de glanda pituitară stimulează

Sinteza IGF-1 în diferite țesuturi, în primul rând în ficat. De asemenea, dezvoltarea hipertrofiei cardiace fiziologice ca răspuns la efort este, de asemenea, declanșată de IGF-1, ale cărui niveluri sunt crescute la sportivii antrenați și la cardiomiocite ca răspuns la stresul hemodinamic.71 Efectele directe ale stimulării IGF-1 CH 2 sunt benefice, incluzând scăderea apoptozei cardiomiocitelor ca răspuns la prevenirea și conservarea in vivo a remodelării adverse cu stimuli nocivi, in vivo. funcția sistolică in vivo.72 IGF-1 nu pare să fie necesar pentru hipertrofia patologică, totuși, deoarece șoarecii knockout lipsiți de IGF-1 prezintă un răspuns hipertrofic normal la suprasolicitarea presiunii. Astfel, efectele cardiomiocite autonome ale IGF-1 par a fi stimularea creșterii normale și fiziologice.

IGF-1, insulina și alți factori de creștere peptidici activează receptorii membranari cu activitate intrinsecă a tirozin kinazei (Figura 2-2). IGF-1 sau expresia transgenică a receptorului IGF-1 determină hipertrofie fiziologică,73-74, în timp ce ablația receptorilor de insulină și/sau IGFR1 deprimă creșterea normală a miocardului.75,76 PI3Ka este recrutat la receptorii IGF-1 activați (vezi Figura 2-2). Ablația genomică a PI3K p110a este letală embrionară în ziua 9,5 de gestație77, dar expresia negativă dominantă a p110a în inima postnatală reduce dimensiunea inimii adulte și previne dezvoltarea hipertrofiei induse de înot78; iar expresia cardiacă forțată a p110a stimulează creșterea fiziologică.79 PI3K p110a menține funcția ventriculară prin recrutarea membranară a proteinei kinazei B/Akt (vezi Figura 2-2): translocarea mediată de IGFR a subunității p110a în membrana celulară facilitează fosforilarea locației membranare a fosfatidiei și aminozitolului, rezultând aklinositol. activatorul său PDK1 prin domeniile de omologie de pleckstrin (PH). Ablația Akt1 și/sau Akt2 și PDK1 reduce masa cardiacă.80,81

Deși IGF-1 și efectorii săi din aval produc în mod clar hipertrofie fiziologică, hipertrofia mediată de IGF-1 evoluează în timp în hipertrofie patologică, cu fibroză și disfuncție sistolică.82 Acest fenotip de tranziție este similar cu cel observat cu exprimarea forțată a Akt, în care angiogeneza inadecvată contribuie la tranziția de la hipertrofie cardiacă de la hipertrofie cardiacă83. creșterea dincolo de o anumită limită fizică, fie că este inițial fiziologică sau patologică, depășește capacitatea de livrare a oxigenului și a nutrienților din cauza lipsei angiogenezei concordante necesare pentru a satisface cerințele miocitelor hipertrofiate.84 Astfel, pot exista consecințe patologice asupra hipertrofiei fiziologice excesive care ar putea explica aparițiile relativ rare ale hipertrofiei ireversibile și ale dilatăților sportive58.

HIPERTROFIE PATOLOGICĂ: CONEXIUNEA CREȘTERE/MOARTE CARDIOMIOCITĂ

Hipertrofia cardiacă patologică este un factor de risc independent pentru moartea cardiacă (vezi capitolul 22)86 și prezintă, în mod clasic, o progresie de la o stare compensată sau fără eșec la cardiomiopatie dilatativă eșuată87,88. La nivel celular, masiv

Hipertrofia cardiomiocitelor este aproape întotdeauna observată în cardiomiopatiile dilatate. Astfel, hipertrofia contribuie atât la, cât și este o consecință a insuficienței cardiace. Caracteristica esențială a hipertrofiei cardiace este mărirea/volumul cardiomiocitelor. Alte modificări miocardice, cum ar fi hiperplazia fibroblastelor, depunerea matricei extracelulare și o scădere relativă a mușchiului neted vascular și a densității capilare89-90 contribuie, de asemenea, la progresia de la hipertrofie la insuficiență cardiacă (revizuită în capitolul 6).

Înțelepciunea convențională a susținut de mult timp că modificarea primară a geometriei ventriculare în hipertrofia de suprasarcină a presiunii reactive (adică, îngroșarea peretelui)91 este utilă în amânarea inevitabilei decompensare funcțională și remodelare adversă (subțierea peretelui și dilatarea camerei92), deoarece stresul sistolic al peretelui ventricular este normalizat. (forța pe unitatea de suprafață a secțiunii transversale), care este sinonim cu postsarcina și este direct proporțională cu P (presiunea intraventriculară) și r (raza ventriculară) și este invers proporțională cu h (grosimea peretelui ventricular). În consecință, o creștere a raportului ventricular h la r în hipertrofia de suprasarcină de presiune (concentrică) scade stresul peretelui pentru o anumită presiune intracavitară. Fizica remodelării ventriculare nu este contestată, dar există dovezi din ce în ce mai multe că cantitatea de miocard poate fi un determinant mai puțin important al performanței ejecției ventriculare stângi decât calitatea miocardului.88 Într-adevăr, din cauza reglării patologice a genelor cardiace fetale29,30 și creșterea programată a cardiomiocitelor, a fost sugerată că moartea hipertrofiată poate fi repetă în mod hipertrofie. compensare funcțională după suprasolicitare hemodinamică.95,96

Moartea sau degenerarea cardiomiocitelor este o trăsătură seminală a inimii defectuoase și este, de asemenea, detectabilă în hipertrofia patologică înainte de dezvoltarea cardiomiopatiei. Moartea cardiomiocitelor poate fi programată (sinucidere celulară prin

necroză, apoptoză sau autofagie) sau nonelectivă (necroză convențională)97 și există dovezi pentru toate cele trei forme de deces în stadiul terminal al cardiomiopatiei umane.98

Apoptoza

Apoptoza (vezi capitolul 6), derivată din expresia greacă pentru „căderea de foioase toamnă a frunzelor" (apo înseamnă departe, iar ptoza înseamnă cădere),99 este un proces ordonat și foarte reglat care necesită energie, care, în multe țesuturi, asigură îndepărtarea țintită a celulelor individuale fără a provoca un răspuns imun care ar putea produce leziuni colaterale mai extinse,100.

Apoptoza localizată geografic este esențială pentru dezvoltarea normală a inimii și a tractului de ieșire ventricular.101 Indicii apoptotici (numărul de nuclei TUNEL-pozitivi/nuclei totali) sunt cei mai mari în tractul de ieșire (~50%),102 intermediari în pernele endocardice care sunt locuri de formare a valvelor și ventricul stâng și cel mai mic în ventriculul stâng și cel mai mic în ventriculul stâng (%) miocardul ventricular drept (~0,1% la naștere).104 Apoptoza cardiomiocitelor este paralelă cu mitoza cardiomiocitelor și, prin urmare, scade spre sfârșitul dezvoltării embrionare, iar cardiomiocitele apoptotice sunt extrem de rare în miocardul adult normal (1 celulă apoptotică la 10.000 până la 10.000 până la 1030 apoptoză persistă). în miocardul ventriculului drept poate contribui la patogeneza displaziei ventriculare drepte aritmogene105, o tulburare cauzată de mutații ale genelor plakoglobinei și desmoplakinei și tulburarea semnalizării Wnt și care este caracterizată prin apoptoză specifică ventriculului drept și înlocuirea fibro-grasoasă asociată cu prevalența cardiomiopatiei și morții subite. apoptoza este semnificativ crescută în cardiomiopatiile cronice.107,108 De asemenea, ischemia miocardică și leziunea de reperfuzie induc apoptoza acută a cardiomiocitelor în boala umană109 și modelele animale experimentale110 și în perioada subacută care urmează infarctului, în care contribuie la remodelarea ventriculară a popotei1. hipertrofie de suprasarcină de presiune la cardiomiopatie dilatativă.93.112

Un stimul puternic pentru apoptoza cardiomiocitelor în insuficiența cardiacă este nivelurile ridicate de citokine circulante.113 Supraîncărcarea presiunii experimentale susținută este suficientă pentru a induce expresia citokinei prototipice care favorizează moartea, semnalizarea TNF-a,114 și TNF prin receptorul TNFR1 este atât negativ inotropă, cât și stimulează hipertrofia A115, dar și hipertrofia A115. Rolul cauzal al acestei citokine în insuficiența cardiacă este sugerat de nivelurile plasmatice crescute de TNF-a, care sunt corelate cu gradul de cașexie cardiacă,117 și de studiile în care infuzia de TNF-a sau expresia cardiacă forțată a citokinei a creat hipertrofie miocardică cu creșterea apoptozei cardiomiocitelor, modele adverse de remodelare ventriculară, remodelare sistomatică19 și modele adverse sistomatice19.

TNF se leagă de homotrimerul receptorului TNFR1 pentru a declanșa semnalizarea receptorului de moarte (Figura 2-3). Acest lucru are ca rezultat formarea complexului de semnalizare care induce moartea (DISC) cu recrutarea proteinei adaptoare FADD și activarea caspazei 8, un membru din amonte al unei familii de cistein-proteaze călău (vezi

Figura 2-3).120 Caspaza 8 activată scindează caspaza 3, caspaza efectoră, care activează ADN-nucleozaza intercazază activată (CAD) scindarea ADN-ului și condensarea cromatinei. Caspaza 8 scindează, de asemenea, Bid, o proteină proapoptotică a familiei Bcl-2. Generarea trunchiului (tBid) leagă căile extrinseci și intrinseci (vezi Figura 2-3), ducând la activarea lor simultană în apoptoza cardiomiocitelor indusă de TNF.119

În timp ce receptorii TNF-a activează căile de moarte a cardiomiocitelor, semnalizarea de supraviețuire a celulelor este stimulată de familia IL-6 de citokine, inclusiv IL-6, cardiotrofina și LIF. Un receptor de membrană comun pentru citokinele din familia IL-6 este glicoproteina (gp) 130 care, la fel ca toți receptorii de citokine și factor de creștere peptidic, are activitate intrinsecă a tirozin kinazei. Legarea IL-6 sau a cardiotrofinei induce homodimerizarea sau oligomerizarea gp130 cu subunitățile a ale altor receptori de citokine, stimulând autofosforilarea pe cozile citoplasmatice ale receptorilor și activând activitatea tirozin kinazei intrinseci (Figura 2-4). Fosforilarea receptorului tirozină permite legarea proteinelor adaptoare Grb2 și Shc la domeniile de legare SH2, pe care se adună mai mulți efectori de semnalizare pentru activarea următoarelor căi de semnalizare (vezi Figura 2-4): (1) kinaze Janus (JAK) care fosforilează factorii de transcripție STAT, care apoi migrează ca expresie genului activ; (2) proteina tirozin fosfatază citoplasmatică care conține domeniul SH2 (SHP2), care activează calea MEK/ERK; și (3) protein kinaza activată de Ras/mitogen care activează MAPK și semnalizarea kinazei reglate de semnal extracelular (ERK). Aceste căi de semnalizare sunt inhibate de proteinele familiei SOCS,122 și de reglarea transcripțională a proteinelor SOCS prin semnalizarea STAT care asigură inhibarea prin feedback a căilor JAK/STAT (vezi Figura 2-4).

În concordanță cu rolurile importante în dezvoltarea cardiacă și homeostazia în perioadele de stres, cardiotrofina 1 și citokinele membre ale familiei IL-6 înrudite sunt exprimate în miocardul embrionar și adult și stimulează creșterea dimensiunii cardiomiocitelor și a sintezei proteinelor. anomalii miocardice124 (deși aceasta nu pare a fi o cerință autonomă de celule125). Semnalizarea Gp130 este suficientă pentru a provoca hipertrofie în inima adultului,126 în timp ce exprimarea gp130 negativ dominant atenuează hipertrofia de suprasarcină de presiune.127

Axa de semnalizare gp130 joacă un rol critic în supraviețuirea cardiomiocitelor după stres. Șoarecii cu deleția specifică cardiomiocitelor a gp130 dezvoltă cardiomiocite masive

TNFa

CH 2

?????????

TRADD

tOferă

DISC

[Caspaza 3 [

Apoptozom

Mitocondriile

FADD

Procaspaza
8

Caspaza activată 8

Cyt c

Caspaza 9

Clevarea ADN-ului Moartea celulelor apoptotice

FIGURA 2-3 Semnalizarea morții indusă de TNF în insuficiența cardiacă: TNF-a se leagă de homotrimerul receptorului TNF 1 (TNFR1), rezultând în recrutarea proteinelor prin domeniile morții, și anume TRADD și FADD; și procaspaza 8 și asamblarea DISC (complex de semnalizare care induce moartea). Aceasta determină activarea prin scindare a caspazei 8, care scindează și activează caspaza efectoră:

caspaza 3. Caspaza 3 activată proteolizează substraturile celulare, provocând moartea celulelor. Această cale este amplificată de clivarea Bid indusă de caspaza 8, o proteină din familia Bcl-2 numai din domeniul BH3, a cărei formă trunchiată, tBid, interacționează cu proteinele Bcl-2 proapoptotice multidomeniu Bax și Bak (nu sunt prezentate). Acest lucru are ca rezultat permeabilizarea membranei exterioare mitocondriale și eliberarea citocromului c (cyt c), care se asociază cu proteina adaptoare Apaf-1, ATP și procaspaza 9, formând apoptozomul, cu activarea caspazei 9. Caspaza 9 activată activează caspaza 3. Acest proces este opus proteinei Bcl-2 și Bcl-2 și Bcl-2 și. Smac/DIABLO și Omi/HtrA2 sunt eliberate în timpul permeabilizării mitocondriale (nu este prezentată) și se leagă de XIAP, ameliorând efectul său inhibitor. De asemenea, sunt eliberate ADNzele: AIF (factor de inducere a apoptozei) și endoG, care provoacă clivajul ADN-ului.

FIGURA 2-4 Semnalizarea supraviețuirii mediată de Gp130 în insuficiența cardiacă: homodimerizarea indusă de ligand a Gp130, o proteină receptor transmembranar, sau heterodimerizarea cu subunități a-receptoare pentru membrii familiei de citokine IL-6, cum ar fi CT-1, LIF sau oncostatina M, determină activarea tirozinei și recrutarea autoJAK1/2. Ulterior, sunt declanșate două cascade majore de semnalizare intracelulară: (1) Calea transductor de semnal și activator al transcripției (STAT)-1/3, cu dimerizare STAT și translocare la nucleu cu activarea transcripției genei. Această cale este opusă prin inducerea proteinelor SOCS, care se leagă și previn translocarea STAT. (2) Calea kinazei reglate de semnal extracelular (ERK) care conține domeniul SH2 care conține proteina fosfatază citoplasmatică (SHP2)/MEK. În plus, legarea Grb2 cu Gab1/2 determină activarea Akt mediată de PI3K. Aceste căi semnalează pentru a promova hipertrofia cardiomiocitelor și supraviețuirea.

apoptoză și decompensare cardiomiopatică rapidă după inducerea supraîncărcării presiunii chirurgicale.125 Activarea Gp130 este observată doar tranzitoriu după suprasolicitarea de presiune și calea este dezactivată în timpul tranziției la eșec.128 Un mecanism de tranziție la eșec în hipertrofia indusă de stres de supraîncărcare de presiune poate fi întreruperea semnalului gp130- STATCS3 indus de stres și suprimarea SOSTATCS3 care rezultă. semnalizare.129 În consecință, transducția SOCS3 mediată de adenoviral previne semnalizarea prohipertrofică și antiapoptotică a receptorilor cardiomiocitari gp130 prin inhibarea activării JAK2-STAT3/MEK1-ERK1/Akt. Semnalizarea prin gp130 protejează, de asemenea, împotriva miocarditei virale prin accelerarea clearance-ului viral, în timp ce ablația genei gp130 specifice cardiomiocitelor sau expresia inhibitorului gp130, SOCS3, accelerează miocardita.130

Autofagie (vezi capitolul 6)

Autofagia (în greacă auto înseamnă „sine” și phagein înseamnă „a mânca”) este un răspuns celular normal la înfometare și a fost implicată în supraviețuirea și moartea celulelor, în funcție de stadiul de dezvoltare, nivelul de inducție și cronicitatea stimulului incitator. din nutrienții placentari și nu din hrănire. În consecință, șoarecii cu deficiență în componenta importantă a autofagiei, ATG5, nu pot regla în sus răspunsul autofagic și sunt predispuși la moarte în această perioadă.132

Focurile cardiomiocitelor degenerate cu vacuole autofagice se observă în cardiomiopatia dilatată umană și stenoza aortică.133 De asemenea, supraîncărcarea acută a presiunii la șoareci determină apariția rapidă a markerilor autofagici care persistă în timpul decompensării funcționale și trecerea la cardiomiopatia dilatativă, deoarece suprimarea defectuoasă a modelului experimental de autofagie este clară. autofagia previne remodelarea ventriculară și decompensarea cardiomiopatică. Cu toate acestea, rolul autofagiei în dezvoltarea și decompensarea hipertrofiei este neclar în acest moment. Scăderea autofagiei este observată în miocardul supraîncărcat cu presiune și provocat cu catecolamină,135 dar inhibarea autofagiei care este indusă în miocardul ischemic (un răspuns normal de „foame”) crește moartea cardiomiocitelor.136 Autofagia crește odată cu reperfuzia, dar inhibarea autofagiei protejează împotriva leziunii cardiomiopatice prin reperfuzie. Ablația ATG5 la începutul dezvoltării cardiace la șoarece nu afectează creșterea cardiacă de dezvoltare normală sau hipertrofia supraîncărcării cu presiune, dar este asociată cu insuficiența cardiacă accelerată.137 Datele disponibile sugerează un rol multifațet al autofagiei, care poate fi patologic, dar poate fi necesar pentru a preveni decompensarea cardiomiopatică după leziuni sau stres cardiac prin eliminarea proteinelor pliate greșit sau degradate.

Necroză (vezi capitolul 6)

Tema nepotrivirii capilare/miocardice ca factor cauzal în progresia de la hipertrofie la cardiomiopatie dilatativă a fost avansată în ultimii ani ca mecanism general de decompensare a hipertrofiei patologice. O aprovizionare adecvată cu sânge pentru creșterea miocardului este necesară pentru funcția cardiacă normală. În consecință, densitatea capilară este strâns legată de creșterea miocardică în timpul dezvoltării.138 Hipertrofia cardiacă, pe de altă parte, este asociată cu scăderea densității capilare și a rezervei de flux coronarian și cu distanța de difuzie crescută la miocite.139 Densitatea capilară este crescută în timpul fazei compensate a hipertrofiei patologice, dar scade și este asociată cu decompensarea cardiomiopatiei. Reglarea mediată de GATA4 a VEGF angiogenic și angiopoietină joacă un rol important în nepotrivirea capilară/miocardică asociată hipertrofiei.39-83-141-142.

Cardiomiopatie catecolamină: conexiunea contractilitate/moarte a cardiomiocitelor

Activarea sistemului nervos simpatic în insuficiența cardiacă are loc devreme după stres pentru a menține funcția cardiacă (vezi capitolul 10). Activarea simpatică persistentă,

totuși, devine progresiv dezadaptativă în timp. Catecolaminele sunt toxice pentru cardiomiocite in vitro și activarea persistentă a căilor de semnalizare a catecolaminelor provoacă cardiomiopatii asociate cu pierderea cardiomiocitelor.143,144 Acestea sunt în mare parte efecte mediate de receptori ^ și pot fi blocate prin inhibarea farmacologică a canalului de calciu de tip L.

Există nouă subtipuri de receptori adrenergici (câte trei dintre a1, a2 și |3), dintre care receptorii p1 sunt cei mai abundenți în miocard.145 Semnalizarea catecolaminei prin receptorii adrenergici ^ cardiomiocitari crește contractilitatea miocardică prin stimularea proteinei G (gaz)-mediată de proteina G (gaz), care determină activarea proteinei ciclice a AMPdenil, care determină activarea ciclază a AMPdenil. kinaza A (Figura 2-5). |32-adrenoreceptori se cuplează atât la gaz, cât și la proteina G inhibitoare Gai, care poate inhiba adenil ciclaza și poate regla în jos nivelul c-AMP. În miocardul normal, receptorii p1 reprezintă 70% până la 80% din toți adrenoreceptorii ^. În insuficiența cardiacă, reglarea în jos preferențială a receptorilor p1 crește proporțional semnalizarea Gai inhibitorie.146

Un mecanism important prin care semnalizarea p1-adrenoreceptor/Gsa/ PKA crește contractilitatea este fosforilarea fosfolambanului mediată de PKA (vezi Figura 2-5) (vezi Capitolul 3). În starea sa nefosforilată, fosfolambanul inhibă SERCA pentru a scădea absorbția diastolică a calciului în reticulul sarcoplasmatic (SR). Fosforilarea fosfolambanului ameliorează inhibarea SERCA, rezultând o încărcare crescută de calciu SR și tranzitorii mai mari de calciu sistolic, ceea ce mărește contractilitatea. De asemenea, PKA fosforilează canalele de calciu de tip L pentru a îmbunătăți intrarea calciului și receptorii de rianodină pentru a îmbunătăți eliberarea de calciu.147 Mecanismul prin care catecolaminele sunt toxice pentru cardiomiocite a fost abordat prin manipularea genetică a receptorilor și efectorilor de semnalizare. Exprimarea forțată a nivelurilor scăzute de p2 (de 60 de ori normal) îmbunătățește funcția cardiacă și salvează cardiomiopatia genetică148-150 fără consecințe patologice. Cu toate acestea, exprimarea forțată a nivelurilor scăzute de p1- sau niveluri ridicate de p2-adrenoreceptori a provocat o cardiomiopatie dilatată și fibrotică.148,151 De asemenea, expresia transgenică a p1-adrenoreceptor efector Gsa determină hipertrofie miocardică care progresează la o cardiomiopatie apoptotică și fibrotică15.

Receptorii p1 cuplați cu gaz (dar nu receptorii p2) stimulează moartea celulelor prin specii reactive de oxigen și activarea familiei JNK a MAPKinazelor, ducând la eliberarea citocromului c mitocondrial și la formarea porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale.153. si dezinhibarea SERCA. Există tot mai multe dovezi că nivelurile crescute de calciu SR pot crește contractilitatea în detrimentul creșterii morții celulare programate. Observația inițială conform căreia supraîncărcarea intracelulară cu calciu poate declanșa necroza în miocitele cardiace a fost făcută cu mai bine de 3 decenii în urmă.154 Supraîncărcarea intracelulară cu calciu poate declanșa moartea celulară programată prin deschiderea porului de tranziție a permeabilității mitocondriale.155 La șoarecii transgenici cu expresie cardiacă inductibilă a subunității p2a a canalului larg de calciu intracelular de tip L a crescut și a provocat calciul larg de tip L. Necroza cardiomiocitelor cu decompensare

cardiomiopatică,156 care ar putea fi prevenită prin inhibarea canalului de calciu de tip L prin supresia transgenelor, blocarea canalelor de calciu sau ablația ciclofilinei D, o componentă critică a porului de tranziție a permeabilității mitocondriale157. calciu/calmodulin kinaza (CaMKII), care

fosforilează fosfolambanul, inhibând astfel activitatea în continuare și crescând încărcătura de calciu SR și provocând apoptoza cardiomiocitelor in vitro.158 Inhibarea CaMKII prin exprimarea forțată a unei peptide negative dominante în inimă are ca rezultat scăderea rezervelor de calciu SR, care atenuează dezvoltarea apoptozei induse de cardiomiocite și protejează împotriva dezvoltării apoptozei induse de cardiomiocite 159. cardiomiopatie.160

Receptorii P2 pot semnala atât prin Gs, cât și prin Gi și la niveluri fiziologice, mediază în primul rând supraviețuirea celulelor în inimă. Gia, ducând la activarea căii de supraviețuire PI3K-Akt. Studiile in vitro care utilizează expresia selectivă a fiecărui receptor P în miocitele cardiace de la șoareci cu deleția combinatorie a ambelor receptori P1 și P2 au evidențiat un efect proapoptotic pentru semnalizarea P1 și o cascadă de semnalizare mediată de PI3K-Akt antiapoptotic în aval de receptorul P2, pentru a proteja calea reperfuziei împotriva morții celulare. leziune in vivo.164

Aplicarea cunoștințelor din modelele experimentale de șoarece la condiția umană este susținută de efectele clinice ale polimorfismelor unice de nucleotide în genele care codifică factorii de semnalizare a adrenoreceptorilor. Semnalizarea adrenergică crescută în aval de receptorii P1 la persoanele care poartă un polimorfism activator în receptorul P1 (P1Arg389), combinată cu un polimorfism inhibitor la receptorul presinaptic a2c (a2CDel322-325), crește riscul de insuficiență cardiacă. la P-blocantele in insuficienta cardiaca.166

Semnalizarea receptorilor P-adrenergici este reglată în jos în insuficiența cardiacă datorită fosforilării receptorului de către kinazele receptorului proteinei G (GRK) (vezi Figura 2-5). Receptorii fosforilați GRK atrag P-arrestinele 1 și 2, care termină interacțiunea subunității receptorului Ga. GRK2 (aka P-ARK), 5 și 6 sunt exprimate în miocard. Expresia cardiacă forțată a GRK2 și GRK5 atenuează creșterea atenuată a contractilității mediată de izoproterenol, în timp ce ablația cardiacă sau inhibarea negativă dominantă îmbunătățește răspunsul contractil, sugerând că GRK2 joacă un rol esențial în modularea funcției cardiace.24'167. În timp ce o proteină negativă dominantă GRK2 (P-ARKct) a îmbunătățit unele modele genetice și cele mai fiziologice de cardiomiopatie168,169, ablația specifică cardiacă a GRK2 a agravat cardiomiopatia mediată de catecolamine24, dar a îmbunătățit funcția cardiacă după infarctul miocardic.170

Insuficiența cardiacă umană este caracterizată prin activarea simpatică cu niveluri crescute de catecolamine circulante asociate cu desensibilizarea și reglarea în jos a adrenoreceptorilor P146. Adrenoreceptorii P1 sunt semnificativ diminuați și ambii adrenoreceptori P1 și P2 sunt decuplați, cu niveluri miocardice crescute ale GRK2. Blocanții

P-adrenergici inversează aceste modificări ale insuficienței cardiace și sunt asociați cu supraviețuirea îmbunătățită și inversarea parametrilor negativi de remodelare structurală și funcțională.171

O nouă cale de supraviețuire poate fi, de asemenea, declanșată în aval de semnalizarea receptorilor P-adrenergici prin transactivarea receptorului EGF (vezi Figura 2-5). P-arrestina cuplată cu GRK5 și 6 activează o tirozin kinază nonreceptor, Src, care activează o metaloproteinază legată de membrană, ducând la scindarea unui ligand EGF care se leagă de heparină (vezi discuția ulterioară despre factorii de creștere) și activarea receptorului EGF care protejează împotriva catecolaminei induse de diferența de supraviețuire a cardiomiopatiei induse de catecolamine. eficacitatea blocantului P se poate datora abilităților diferite de a activa semnalizarea prin această cale alternativă (antagonism părtinitor).173 Aceste studii sunt deosebit de interesante în contextul studiilor genetice care dezvăluie că un polimorfism de câștig de funcție în GRK5 este protector în insuficiența cardiacă. cunoscut.

Integrinele sunt senzori biomecanici pentru hipertrofie

Un stimul major pentru hipertrofie după leziunea miocardică este sarcina crescută detectată de miocitele individuale și fibroblastele miocardice din jur. Încercările de a izola senzorul biomecanic al sarcinii celulare s-au concentrat pe deformarea mecanică sau „întinderea celulelor”. Întinderea pasivă a cardiomiocitelor cultivate pe substraturi deformabile provoacă hipertrofie reactivă cu reglarea în sus a răspunsului precoce și a genelor fetale.12 Unul dintre mecanismele prin care întinderea este transdusă într-un semnal biochimic pentru hipertrofie este activarea integrinelor, o familie diversă de receptori de suprafață celulară care leagă mediul extracelular de schele de semnalizare intracelulare numite adeziune focală și subunigrină175 | diverse combinații, fiecare cu un domeniu extracelular pentru a interacționa cu proteinele matricei extracelulare, o parte transmembranară care le ancorează și o coadă citoplasmatică scurtă (Figura 2-6). Cozile citoplasmatice de integrină interacționează cu citoscheletul de la complexul de adeziune focală și servesc ca adaptoare pentru multiple proteine de semnalizare prohipertrofice (vezi Figura 2-6): (1) Kinaza de adeziune focală (FAK), o tirozin kinază; (2) Srcs, un domeniu SH2 legat de membrană care conține tirozin kinază; (3) Proteinele familiei de liant asociat Grb2 (Gab), care sunt proteine de schelă care transduc semnalele în aval de receptorii factorului de creștere și a citokinelor; (4) kinază legată de integrină (ILK), o serin-treonin kinază; și (5) proteine adaptoare, cum ar fi melusina și vinculina, care leagă integrinele de citoscheletul la complexul de adeziune focală.

Semnalizarea integrinei activată de supraîncărcarea presiunii recrutează c-Src și FAK conducând la activarea kinazelor ERK1/2 cu semnalizare prohipertrofică.176 Ablația FAK specifică cardiomiocitelor previne inducerea ANF ca răspuns la constricția transversală a

aortei, fără a modifica dezvoltarea tardivă a fibrozei și prevenind reversarea presiunii F cardiomiopatie17 și a cardiomiopatiilor. supraîncărcarea hipertrofiei și păstrează funcția contractilă.178 Subunitatea p1 a integrinelor activează ILK, GTPazele mici și căile prohipertrofice PI3K și ERK-MAPKinaze.179 Expresia forțată a ILK provoacă hipertrofie cardiacă compensată la șoareci, iar ILK negativ dominant previne răspunsul hipertrofic al stimulării cardinoase de-specifice179. p1-integrină sau ILK determină dezvoltarea spontană a cardiomiopatiei.180

Alte proteine care interacționează cu coada citoplasmatică a integrinelor, cum ar fi melusina și vinculina, par a fi, de asemenea, esențiale pentru mecanotransducție. Ablația meluzinei, o proteină specifică mușchilor striați, previne răspunsul hipertrofic miocardic ca răspuns la supraîncărcarea de presiune, dar nu la perfuzia neurohormonală, sugerând un rol specific pentru melusină în mecanotransducția mediată de integrină. 6 luni la șoareci.182 Într-adevăr, interfața p1-integrină vinculină poate avea un rol homeostatic critic în cardiomiocite, deoarece ablația p1-integrinei provoacă defecte cardiace și mortalitate periimplantară, iar ablația p3-integrină determină hipertrofie cardiacă spontană care a fost exacerbată cu suprasolicitarea presiunii.183.

Un alt senzor de întindere mecanic presupus se află la discul Z, în care proteina din domeniul LIM mică MLP (proteina LIM musculară) este ancorată și transduce stimulii de stres prin interacțiunea cu un complex de proteine transductoare.184 Titin, o componentă gigantică de proteină sarcomică a filamentului subțire care ancorează discul Z la un capăt și se extinde la un alt candidat, postulat la o altă linie moleculară, asigurând o funcție moleculară candidată la celălalt. rigiditate pasivă la celulă și acționând ca un senzor biomecanic.185

Efectele autocrine/paracrine ale neurohormonilor și factorilor de creștere. Întinderea mecanică poate transduce hipertrofia prin eliberarea autocrină și paracrină de neurohormoni și activarea respectivilor receptori cuplați cu proteina G cu șapte transmembranare. Deformarea cardiomiocitelor induce secreția autocrină a angiotensinei II, endotelinei 1 și a factorilor de creștere a peptidei, cum ar fi FGF.186 Integrinele pot, de asemenea, transduce stimuli hipertrofici în parte prin reglarea angiotensinei II.187 Interesant, angiotensina poate să nu fie esențială pentru eliberarea hipertrofiei indusă de hipertrofie transdusă de eliberarea AT18 de întindere a paracrinei. neurohormonii, factorii de creștere și citokinele de către nonmiocite din inima supraîncărcată mecanic duce, de asemenea, la proliferarea fibroblastelor cardiace,189 acționând ca o buclă de amplificare pentru a crește efectele neurohormonale asupra cardiomiocitelor. Dovezile pentru implicarea simultană a mai multor factori de creștere în hipertrofia indusă de întindere sunt în concordanță cu noțiunea că căile de semnalizare converg prin diverși receptori neurohormonali.186

Activarea neurohormonală a semnalizării hipertrofiei

Noradrenalina, angiotensina II și endotelina semnalează prin receptori transmembranari heptahelici cuplati la proteina G heterotrimerică Gq. Proteinele G constau din trei lanțuri polipeptidice - a, p și y (Figura 2-7). Subunitățile a sunt în primul rând responsabile pentru determinarea activării efectorilor de semnalizare din aval și sunt organizate în patru grupuri: Gaz, Gai, Gaq și Ga12. Subunitățile Ga inactive se leagă la GDP (guanozin difosfat) și subunitățile Gpy. La recrutarea la un receptor transmembranar ocupat de ligand, GTP este schimbat cu GDP, rezultând disocierea subunității Ga-GTP de subunitatea Py și activarea cascadelor de semnalizare în aval. Hidroliza GTP prin activitatea intrinsecă a GTPazei (care este mărită de regulatorii proteinelor de semnalizare a proteinei G (RGS)) termină semnalul. Receptorii cuplați cu Gaq activează fosfolipaza C, care catalizează hidroliza fosfatidilinozitolului 4,5 bifosfat (PIP2) în inozitol 1,4,5 trifosfat (IP3) și diacilglicerol (DAG). DAG activează familia PKC de serin-treonin kinaze care stimulează creșterea (vezi Figura 2-7) iar IP3 determină eliberarea intracelulară de Ca2+ care poate activa semnalizarea prin PKC dependente de calciu, kinaze dependente de calciu-calmodulină (CaMK) și calcineurină. Un alt braț de semnalizare este inițiat de subunitățile GPy libere, care recrutează PI3Ky la sarcolemă și facilitează interacțiunea cu fosfoinozitide. Această semnalizare PI3K diferă de activarea izoformei PI3Ka în semnalizarea hipertrofică adaptivă, care a fost discutată mai devreme.

Insuficiența cardiacă determină eliberarea sistemică și miocardică a catecolaminelor, ducând la activarea Gaq prin intermediul receptorilor adrenergici a1. Există trei subtipuri de receptori: a1A/C, a1B și a1D, dintre care primele două sunt implicate în transducerea semnalizării hipertrofiei induse de catecolamine în inimă. În miocardul uman adult, subtipul receptorului a1A predomină peste a1B. Tratamentul cardiomiocitelor cu norepinefrină și fenilefrină stimulează hipertrofia in vitro cu reactivarea programului genelor fetale, creșterea dimensiunii cardiomiocitelor și sinteza proteinelor.9 Expresia cardiacă forțată a receptorilor a1B provoacă o cardiomiopatie și semnalizarea p-receptoare reglată în jos, dar expresia forțată a receptorilor a1A fără stimularea funcțiilor hipersistolice a19 ale genei. Receptorii a1A/C sau a1B sugerează un rol în modularea tensiunii arteriale fără un efect asupra hipertrofiei cardiace. Eliminarea combinatorie a ambelor subtipuri a evidențiat un efect modest al semnalizării receptorului a1 în creșterea normală a inimii, deoarece inimile duble knockout au fost cu aproximativ 13% mai mici decât tipurile sălbatice. semnalizarea ERK de prosurvival transdusă de acești receptori.193 Aceste rezultate indică faptul că receptorii a1 semnalează în creșterea cardiacă normală și supraviețuirea cardiomiocitelor ca răspuns la stres și sunt redundanți în transducția hipertrofiei supraîncărcării presiunii.

Angiotensina II (Ang II), un vasoconstrictor puternic, este un inductor puternic al creșterii cardiace prin receptorii AT1 și AT2. Există două subtipuri AT1R: AT1aR și AT^R, care sunt ambele cuplate la semnalizarea Gaq. Expresia cardiacă forțată a AT1aR determină hipertrofia cardiacă care progresează spre adversă

remodelarea și disfuncția194 și șoarecii lipsiți de AT1aR demonstrează hipertrofie miocardică atenuată ca răspuns la suprasolicitarea presiunii cu funcție sistolica păstrată.195 Antagonismul receptorului de angiotensină atenuează hipertrofia in vitro și atunci când este administrat terapeutic la oameni cu insuficiență cardiacă. hipertrofie, probabil din cauza semnalizării angiotensinei prin AT^R (care nu este prezentă la om) sau redundanței în semnalizarea cu alți neurohormoni.197

Endotelina-1 (ET-1) este o polipeptidă cu 21 de aminoacizi scindată dintr-un precursor mai mare de enzima de conversie a endotelinei. ET-1 este produsă predominant de celulele endoteliale, deși cardiomiocitele și fibroblastele produc, de asemenea, cantități mici. ET-1 semnalează prin receptorii ET1A și ET1B, care sunt ambii cuplati la Ga. ET-1 pare să facă parte din bucla de autoreglare cu Ang II, deoarece ET-1 este produs ca răspuns la stimularea Ang II, iar blocarea receptorului ET-1 antagonizează hipertrofia mediată de Ang II.198. supraîncărcare.199 Deleția specifică cardiomiocitelor a ET-1a nu a prevenit hipertrofia datorată Ang II și perfuziei de fenilefrină in vivo,200 implicând că semnalizarea indusă de ET-1 este redundantă în transducerea hipertrofiei patologice.

Gq/Phospholipase/Protein Kinase C. Redundanța în transducția semnalului la nivel de receptor în transducția semnalelor de hipertrofie patologică a determinat cercetătorii să caute puncte de semnalizare nodale care ar putea fi inhibate pentru a preveni hipertrofia patologică. Semnalizarea Gaq/G11 este esențială în creșterea cardiacă embrionară, deoarece ablația combinată a Gq (gnaq) și G11 (gnall) provoacă letalitate embrionară în ziua 11 cu hipoplazie cardiacă și insuficiență a septației ventriculare.202 In vivo, semnalizarea Gaq neîncetată prin expresia cardiacă forțată a fost prima moleculă de semnalizare ganglionară demonstrată la supraîncărcare hiperpitulată sau supraîncărcare a hiperpitularei ganglionare. stresul sarcinii provoacă decompensare cardiomiopatică rapidă cauzată de apoptoza cardiomiocitelor larg răspândită.203-204 Într-adevăr, inhibarea negativă dominantă a Gaq,205 inhibarea semnalizării Gaq prin exprimarea forțată a RGS inhibitor4,206 sau ablația combinată specifică cardiomiocitelor a Gaq și G11 stabilesc rolul critic de hiperîncărcare a presiunii Gaq și G11. activarea lui Gaq în transducerea stimulului de suprasarcină de presiune.207 Polimorfismele din promotorul genei gnaq (Gaq) care afectează expresia Gaq au fost asociate cu modificări ale hipertrofiei umane și insuficienței cardiace. O schimbare comună a perechii de baze unice de la GC la TT la poziția -694/-695 în promotorul genei gnaq elimină legarea factorului de transcripție SP-1208,209 și crește activitatea promotorului Gaq, care este asociată cu prevalența crescută a hipertrofiei ventriculare stângi la subiecții normali209 și cu o mortalitate crescută la pacienții afro-americani cu insuficiență cardiacă.208.

Fosfolipaza Cp (PLCp) este efectorul din aval al Gaq (vezi Figura 2-7). Dintre cele patru izoforme, PLCp1 și p3 sunt exprimate în inimă. Un rol esențial pentru oricare dintre aceste izoforme nu a fost evaluat pentru semnalizarea hipertrofiei cardiace patologice, deoarece șoarecii knockout PLCp1 dezvoltă epilepsie și mortalitate crescută începând cu vârsta de 3 săptămâni210, iar șoarecii knockout PLCp3 demonstrează o durată de viață normală, cu

anomalii în chemotaxia neutrofilelor și ulcere ale pielii, dar nu există alte anomalii cardiace aparente în PLC. fosfolipaza exprimată, ale cărei niveluri sunt crescute în cardiomiopatia dilatată umană și ca răspuns la tratamentul experimental cu izoproterenol sau supraîncărcarea cu presiune.212 PLCe este în aval de Ras și reglează reacția p-adrenergică în cardiomiopatie. Ablația liniei germinale a PLCe este asociată cu funcția sistolică ventriculară redusă și diminuarea răspunsului p-adrenergic și hipertrofie exagerată și decompensare cardiomiopatică ca răspuns la izoproterenol.212

Protein kinaza C (PKC) este în aval de Gaq/PLCp și a apărut ca un mediator cheie al contractilității miocardice alterate și al supraviețuirii cardiomiocitelor în hipertrofia patologică (vezi Figura 2-7). Inima exprimă patru izoforme PKC importante din punct de vedere funcțional: PKC a și p („grup convențional", activat de DAG cu o cerință pentru Ca2+) și PKC 8 și e (PKC-uri „noi", activate de DAG fără o cerință pentru Ca2+). către nucleu, PKCe din citoplasmă și nucleu către miofibrile și PKC8 se redistribuie către mitocondrii și către o locație perinucleară.

PKCa este suprareglată în hipertrofia de supraîncărcare a presiunii la rozătoare7-213 și insuficiența cardiacă umană.214 Tratamentul miocitelor ventriculare de șobolan neonatal cu ester de forbol, un activator nespecific al semnalizării PKC, determină hipertrofie asemănătoare cu cea a PE și Ang II. Deoarece activarea PKC necesită translocarea la membrană și legarea la proteinele de ancorare specifice (RACK), studiile au interogat efectele PKC specifice prin expresia transgenică a peptidelor care fie facilitează, fie inhibă translocarea PKC, supraexpresia convențională sau ablația genelor. Activarea PKCa reglează negativ contractilitatea miocardică, dar nu și hipertrofia.215-216 Într-adevăr, inhibarea PKCa previne disfuncția contractilă în hipertrofia patologică.215,217 Supraexprimarea PKCp este suficientă pentru a provoca hipertrofie miocardică,218 dar nu este necesară deoarece hipertrofia PKC cu supraîncărcare cu presiune este neîncărcată. PKC8 pare a fi un modificator critic al morții celulare ca răspuns la leziunea ischemică, fără a afecta hipertrofia miocardică220, în timp ce PKCe este atât activat și suficient pentru a provoca hipertrofie.203,221 Un indiciu suplimentar asupra naturii adaptative a hipertrofiei mediate de PKCe provine din capacitatea sa de a reduce, decompensa și hipertrofie mediată de PKCe atunci când hipertrofia și decompensarea patologică este mediată. agravează semnificativ decompensarea cardiomiopatică mediată de Gaq atunci când este inhibată.222

PKC-urile neconvenționale dependente de Ca2+ activează și protein kinaza D (PKD). Protein kinaza D fosforilează direct HDAC-urile de clasa II (histone deacetilaze; vezi Figura 2-7) rezultând exportul lor din nucleu și de-reprimarea transcripției. PKD1 activ constitutiv determină hipertrofia care progresează spre cardiomiopatie, iar scăderea PKD1 mediată de siRNA previne creșterea cardiomiocitelor hipertrofice de către agoniști care semnalează prin Gaq și Rho GTPază. funcția cardiacă și prevenirea remodelării,224 secundar rolului lor în fosforilarea HDAC-urilor de clasa II.

Protein Kinaze activate cu mitogen (MAPK)

Receptorii activați cuplati cu proteina G activează protein kinazele activate cu mitogen (MAPK) prin intermediul subunităților Gpy libere, fie direct, fie indirect, prin interacțiune cu proteinele G Raslike mici (Figura 2-8). Mai multe alte căi de semnalizare, cum ar fi receptorii tirozin kinaze, receptori serină/treonin kinaze (factorul de creștere transformator p [TGF-p]), kinazele activate de Janus (JAK-uri prin cardiotrofin-1 [receptor gp130]) și stimulii de stres, cum ar fi întinderea, activează, de asemenea, protein kinazele activate de mitogen în căile MAPK (MAPK a225). în cascadă (vezi Figura 2-8). Există trei grupuri majore de MAPK: kinaze reglate de semnal extracelular (ERK), JNK și p38. MAPKK specifice activează fiecare MAPK: MAPK1/2 pentru ERK1/2, MAPK3/6 pentru p38 și MAPK4/7 pentru JNK. La nivelul următor, fiecare MAPKKK poate activa diferite căi MAPKK-MAPK, oferind un mecanism de integrare a semnalizării în amonte.

EGF, neuregulină, FGF, IGF1

RTK

[TAKI]

(PAk, MEKKs]

MAPKKK:

[MKK3/6]

[MKK4/7]

MAPKK:

Ras] [Rho]

4WWWW

FAK

Semnalizarea hipertrofiei

MAPK:

JNK]

MsKi/2]

FIGURA 2-8 Activarea semnalizării MAPK în hipertrofia patologică. Proteina Gaq activată activează proteinele G mici, cum ar fi Ras, fie direct prin subunitățile GŞy eliberate, fie prin interacțiunea cu receptorii tirozin kinaze (RTK), care sunt activate

de factori de creștere precum EGF, neuregulin, FGF și IGF-1 (vezi discuția din text). Acest lucru duce la stimularea cascadelor de semnalizare a proteinei kinazei activate de mitogen (MAPK). MAPK-urile sunt, de asemenea, activate prin semnalizarea integrinei și activarea TAK1 mediată de receptorul TGF. Cascadele MAPK sunt organizate în trei niveluri: MAPKinase kinaze kinaze (MAP-KKK) care activează MAPKinase kinaze (MAPKKs), care activează ulterior MAPKinaze. MAPK-urile semnalează redundant prin mai mulți factori de transcripție (a se vedea detaliile din text). Subunitățile GŞy ale complexului de semnalizare Gaq activează și PI3Ky, rezultând activarea Akt și semnalizarea hipertrofiei.

Nucleu [GATA4] [MEF2 | | TCF | [ATF2 | [CREB | [c-jun]

Nivelul superior al căii MAPK constă din MAPKKKinaze (vezi Figura 2-8). Un astfel de MAPKKK este Mst1, a cărui exprimare forțată provoacă o cardiomiopatie apoptotică.226 Activarea ulterioară treptată a kinazelor (vezi Figura 2-8) culminează în serie cu activarea kinazelor efectoare. ERK1/2 sunt activate prin intermediul agoniştilor cuplaţi cu Gaq ca răspuns la agonişti hipertrofici in vitro ca Ang II, PE, ET-1, şi stretch şi in vivo prin supraîncărcare de presiune.227 Semnalizarea Gaq ca răspuns la supraîncărcarea de presiune este esenţială pentru activarea ERK deoarece expresia unei peptide Gaq trunchiate blochează activarea benzilor aortice induse de activarea227ERK.

Dovezile disponibile sugerează un rol pentru axa de semnalizare ERK în promovarea hipertrofiei, iar p38 și JNK în reglarea supraviețuirii celulare și a fibrozei. Expresia forțată a MEK1-ERK1 provoacă hipertrofie concentrică prin activarea căii calcineurinei-NFAT228

fără remodelare ventriculară adversă. Un rol critic pentru această cale în semnalizarea hipertrofică nu este stabilit deoarece ablația genelor fie nu provoacă defecte cardiace (Erk1-/-);229, fie nu a fost încă urmărită într-o manieră specifică cardiacă condiționată (șoarecii Erk2-/- sunt letali embrionari cu lipsa dezvoltării trofoblastului).230 ca răspuns la semnalizarea gp130 (prin LIF sau cardiotrofină 1). Similar cu ERK1/2, expresia cardiacă forțată a MEK5 (activatorul ERK5, alias marele ERK) determină hipertrofie cardiacă excentrică asociată cu adăugarea de sarcomere în serie în cadrul cardiomiocitelor individuale,231 și ablația genică a ERK5 afectează supraviețuirea embrionară.232

MAPK-urile fosforilează mai multe substraturi, inclusiv enzime și factori de transcripție cu specificitate suprapusă care reglează expresia genei cardiace (factori de „răspuns imediat timpuriu"), supraviețuirea celulară, traducerea ARNm (eIF4E) și stabilitatea ARNm.225 Specificitatea pentru substraturile din aval este determinată în primul rând prin interacțiunile de andocare. De exemplu, p90RSK-urile sunt fosforilate în principal de ERK1/2, în timp ce MAPKAPK2 este fosforilată de p38-MAPK; şi Msk1/2 poate fi fosforilat fie de ERK1/2, fie de p38-MAPK. Factorii de transcripție activați de MAPK sunt localizați nuclear, ceea ce sugerează că MAPK-urile sau kinazele din aval se translocă în nucleu pentru a influența expresia genelor. Efectele diferențiale ale semnalizării MAPK asupra hipertrofiei și/sau răspunsurilor de supraviețuire pot fi, de asemenea, legate de sincronizarea și durata semnalului și integrarea cu alte cascade de semnalizare care interacționează cu semnalizarea MAPK.

P38 și JNK kinazele au fost inițial descoperite ca „kinaze sensibile la stres" datorită activării lor rapide ca răspuns la stimuli stresanți. Dintre cele patru gene care codifică p38, p38a este cea mai abundentă în inimă, cu un minim de p38|I detectat. P38 și JNK își transduc semnalele prin activarea factorilor de transcripție c-jun, ATF2, ATF6, Elk-1, p53 și NFAT4. Activarea semnalizării p38 prin exprimarea forțată a MKK3 și MKK6 provoacă insuficiență cardiacă precoce cu fibroză ventriculară, în timp ce exprimarea forțată a proteinelor negative dominante (MKK3, MKK6, p38a sau p38|I) și ablația genei p38a dezvăluie un rol antihipertrofic pentru p38 în cardiomiocite. și semnalizarea calcineurină-NFAT. Efectele activării p38 asupra supraviețuirii cardiomiocitelor sunt neclare deoarece inhibarea farmacologică nespecifică a p38 inhibă supraîncărcarea presiunii și moartea celulelor apoptotice indusă de ischemie-reperfuzie, în timp ce ablația p38a protejează împotriva apoptozei cardiomiocitelor induse de supraîncărcare de presiune. trofic deoarece șoarecii fie cu inhibare negativă dominantă, fie cu ablația combinată a JNK1 și 2 prezintă hipertrofie bazală și indusă de supraîncărcare de presiune, cu semnalizare calcineurină-NFAT de-reprimată.234 Inhibarea farmacologică a JNK1 atenuează apoptoza cardiomiocitară indusă de ischemie-reperfuzie, în timp ce apoptoza cardiomiocitară indusă de ischemie-reperfuzie, în timp ce combinația, apoptoza cardiomiocitară JN31 și apoptoza combinatorie JNK3 ca răspuns la suprasolicitarea de presiune şi leziunea de reperfuzie ischemică.233

Ask-1 este o MAPKKinază, care este suprareglată în miocard prin stimularea angiotensinei prin stresul oxidativ indus de AT1R și activarea NF kB. Ablația Ask-1 atenuează apoptoza cardiomiocitelor și decompensarea cardiomiopatică indusă de perfuzia de angiotensină235

ca răspuns la suprasolicitarea de presiune și ligatura arterei coronare fără un efect asupra hipertrofiei.236.

Semnalizare mediată de Ca2+ indusă de IP3. Semnalizarea Gaq determină producția de IP3, care interacționează cu receptorii IP3 pentru a determina eliberarea intracelulară de Ca2+ (vezi figurile 2-7 și 2-9). În miocitele cardiace, fluxurile de Ca2+ induse de IP3 sunt localizate

la microdomenii, de fapt compartimentând semnalizarea indusă de Ca2+ și segregând efectele de semnalizare ale Ca2+ local de calciul global al cuplării excitație-contracție. De exemplu, receptorii p2-adrenergici sunt asociați cu proteina caveolin-3 din microdomeniile caveolare de pe cardiomiocite, iar acest lucru permite reglarea activității canalului de calciu de tip L cu activare dependentă de ^, care este prevenită prin perturbarea arhitecturii caveolare. Activarea indusă de Ca2+ a calcineurinei fosfatazei prohipertrofice la discul Z și semnalizarea CaMK perinucleară pentru a influența transcripția genelor prin exportul de HDAC.238

Calcineurină

Eliberarea de calciu intracelular mediată de IP3 activează căile calcineurinei și kinazei dependente de calciu/calmodulină (CaMK) care reglează creșterea cardiacă (Figura 2-9).30 Calcineurina (Cn), o serin-treonin fosfatază cunoscută și sub denumirea de protein-trannfosfatază (PP2B), este stimulată de factorul de legare a camodulină-camodulină și care leagă la camodulină. Factorul nuclear al celulelor T activate (NFAT) la reziduul de serină N-terminal, permițând translocarea acestuia în nucleu. Proteina funcțională calcineurină este un dimer format din două subunități A și B și este codificată de cinci gene (CnA prin a, p și y și CnB prin CnB1 și B2), dintre care inima mamiferelor exprimă CnAa, CnAp și CnB1. Stimularea in vitro a cardiomiocitelor cu stimuli hipertrofici activează calcineurina239, iar activitatea calcineurinei este crescută în hipertrofia compensată umană și insuficiența cardiacă.240 Activitatea calcineurinei este crescută și la modelele animale de hipertrofie cardiacă indusă de supraîncărcare de presiune și de efort. Exprimarea forțată a calcineurinei determină hipertrofie miocardică care progresează spre insuficiență cardiacă239 fără a induce apoptoza cardiomiocitelor.241 Studiile cu inhibarea farmacologică a activității calcineurinei cu FK506 și ciclosporină au sugerat că calcineurina transduce semnalizarea hipertrofiei patologice ca răspuns la PE, Ang II și hipertrofie in vivo in vitro Heineke et al30-242). Expresia forțată a calcineurinei negative dominante243 și ablația genică a CnAp scad hipertrofia cardiomiocitelor ca răspuns la stimulul de supraîncărcare a presiunii și la neurohormoni.

Calcineurina este localizată la discul Z într-un complex cu calsarcine. Ablația calsarcinei-1 mărește semnalizarea calcineurinei în suprasolicitarea presiunii, ducând la progresia rapidă la insuficiență cardiacă.244 Ablația NFATc1245 și Nfatc2/c3/c4246 cauzează defecte cardiace. Expresia cardiacă forțată a NFATc4 activ constitutiv determină hipertrofie cardiacă masivă.239 Ablația NFATc2 și NFATc3 atenuează hipertrofia patologică de către

calcineurina transgenică și protejează împotriva hipertrofiei induse de presiune și angiotensină fără a afecta dezvoltarea hipertrofiei adaptative induse de efort.247'24.

Semnalizarea calcineurinei este restrânsă de proteinele inhibitoare ale calcineurinei modulatoare (MCIP) (vezi Figura 2-9),249 care se leagă de calcineurină și îi inhibă activitatea. Transcripția genei MCIP1 este activată în inimă prin activarea NFAT mediată de calcineurină, oferind o buclă de feedback negativ pentru semnalizarea calcineurinei, în timp ce expresia MCIP2 este indusă de semnalizarea hormonilor tiroidieni.250 Expresia forțată a MCIP1 reduce greutatea inimii nestresate (cu 5% până la 10%), atenuează și remodelează hipertrofierea și remodelarea ventriculară indusă. după suprasarcină de presiune. Supraexprimarea MCIP1 atenuează de asemenea dezvoltarea hipertrofiei patologice, remodelarea ventriculară și decompensarea cardiomiopatică după infarctul miocardic, sugerând un efect benefic de prevenire a hipertrofiei patologice în miocardul supraviețuitor.251 Astfel, MCIP1 pare a fi antihipertrofic în multe forme de creștere cardiacă.

Ablația genei MCIP1 nu are ca rezultat anomalii cardiace, ceea ce indică faptul că MCIP1 nu reglează cardiac

Cu toate acestea, ablația MCIP1 sensibilizează inima la semnalizarea calcineurinei, ducând la o insuficiență cardiacă accelerată la șoarecii transgenici calcineurin, dar reduce paradoxal hipertrofia ca răspuns la supraîncărcarea de presiune și izoproterenol.252 Într-adevăr, un studiu recent a sugerat că MCIP-urile pot acționa ca facilitatori ai activității hipertrofiei calcineurinei, prin urmare, semnalizare.253

Protein kinaza dependentă de calmodulină (CaMK)

Creșterea Ca2+ citosolic activează CaMKs, o familie de enzime reglatoare care fosforilează mai multe proteine care modulează contractilitatea miocardică254, hipertrofia și semnalizarea supraviețuirii (vezi Figura 2-9). Toate cele patru CaMK, I-IV, activează transcripția mediată de MEF2 a genelor fetale255 care provoacă hipertrofia cardiomiocitelor. Expresia cardiacă forțată a CaMKIV provoacă hipertrofie excentrică cu afectare contractilă255, dar șoarecii knockout CaMKIV dezvoltă hipertrofie de suprasarcină de presiune, sugerând că alte izoforme CaMK traduc în principal hipertrofia patologică. izoforma) în cardiomiocite determină hipertrofie patologică.257-258 Exprimarea dominantă negativă CaMKIISb blochează hipertrofia cardiomiocitelor indusă de PE și expresia genelor patologice in vitro.259

Reglementare transcripțională mediată de HAT/HDAC prin MEF2/CAMTA

Izoformele CaMKIIS se leagă și fosforilează HDAC4, o histonă deactilază de clasa II. Procesul de acetilare deacetilare a histonelor controlează accesul factorilor de transcripție, cum ar fi MEF2 și CAMTA, la mașina cromatină. Histonele sunt proteine nucleare care constituie nucleozomul, o structură compactă a ADN-ului genomic al cromatinei, strâns încolăcit în

jurul octamerilor de histonă, care împiedică accesul factorilor de transcripție la ADN și reprimă expresia genelor. Histone acetiltransferazele (HATs) acetilează reziduurile de lizină conservate în cozile histonelor, ceea ce neutralizează sarcina pozitivă și destabilizaază interacțiunile histonă-histone și histonă-ADN. Astfel, HAT-urile stimulează expresia genelor. În schimb, histon deacetilazele (HDAC) contracarează acest efect, care promovează condensarea cromatinei și reprimă transcripția (vezi Figura 2-9).

HAT-urile aparțin la cinci familii, iar p300 și proteina de legare a CREB (CBP) sunt cei mai abundenți membri ai familiei HAT în mușchiul cardiac.260 Activitatea HAT a p300 pare să joace un rol critic în dezvoltarea cardiacă, deoarece ablația țintită a genei este letală între ziua embrionară 9.5 și 11.5, cu eșecul de a dezvolta gene specifice, cum ar fi trabecularea musculară pMH și upregulate cardiace. a-actinina.261 P300 se leagă și acționează ca un coactivator transcripțional al GATA4, MEF2 și SRF. Activarea p300 și CBP prin fosforilarea ERK este necesară pentru exprimarea ANF și pMHC.262 Expresia cardiacă forțată a acestor proteine stimulează semnalizarea hipertrofică prin facilitarea acetilării GATA4262 și provoacă remodelare adversă după infarctul miocardic.263 P300 negativ dominant previne dezvoltarea acetății GATA4, care este asociată și coactivarea GATA4. cardiomiopatie.262 Inhibarea activității p300 HAT de către curcumin (un polifenol abundent în condiment, turmeric) previne hipertrofia și decompensarea cardiomiopatică și regresează supraîncărcarea presiunii stabilite.264

HDAC-urile sunt clasificate în trei categorii pe baza omologiei cu HDAC-urile de drojdie. HDAC-urile de clasa I constau în principal dintr-un domeniu catalitic, în timp ce HDAC-urile de clasa II au situsuri de fosforilare care servesc ca ținte pentru căile de semnalizare și interacționează cu factorii de transcripție. Clasa III HDAC necesită NAD pentru activitate. HDAC de clasa I (HDAC 1 și 2) stimulează creșterea cardiacă. Expresia cardiacă forțată a HDAC2 determină hipertrofie și șoarecii HDAC2 nuli sunt rezistenți la stimuli hipertrofici.265 Rezistența la hipertrofie la șoarecii HDAC2 knockout este asociată cu expresia crescută a genei care codifică inozitol polifosfat-5-fosfatază f (Inpp5f), care activează discuția antihipertrofică GSK3|1 (se GSK3).

Spre deosebire de HDAC de clasa I, HDAC de clasa II (HDAC4, HDAC5, HDAC7 și HDAC9) inhibă creșterea cardiacă. Exprimarea forțată a HDAC5 și HDAC9 previne hipertrofia in vitro ca răspuns la PE și ser, în timp ce HDAC5 și HDAC9 inimile knockout dezvoltă hipertrofie cardiacă spontană266 și hipertrofie exagerată ca răspuns la suprasolicitarea de presiune.267 În schimb, răspunsul lor la hipertrofia indusă de înot nu este alterat, sugerând doar aceste HDAC suprimarea patologică. HDAC-urile de clasa II sunt asociate în mod obișnuit cu proteinele MEF2 din nucleoplasmă. Factorii de transcripție familiali MEF2 (myocyte enhancer factor 2) sunt esențiali pentru miogeneză și dezvoltarea cardiacă. Există patru izoforme MEF2 care leagă ADN-ul printr-un domeniu de legare a ADN-ului MADS găsit pe promotorii multor gene exprimate cardiace ca SERCA, aMHC și MLC2v. MEF2A și MEF2D sunt transcriptele predominante exprimate cardiac care reglează expresia genelor induse de stres.268 Activitatea MEF2 este restrânsă prin legarea la histone deacetilaze de clasa II (HDAC4, 5 și 7), iar această represiune este ameliorată prin fosforilarea HDAC-urilor de

către CaMK-uri, ceea ce permite indusă și exportul nuclear de HDAC (Figura 269). p300 să se asocieze cu MEF2, promovând transcripția genei. Prin acest mecanism, căile multiple de semnalizare a hipertrofiei (MAPK, calcineurină, CaMKII și protein kinaza D) converg către activarea MEF2 prin exportul HDAC de clasa II și ameliorează represiunea transcripțională (vezi figurile 2-1, 2-7 și 2-9). Ablația MEF2D previne hipertrofia, remodelarea ventriculară și dereglarea genelor ca răspuns la suprasolicitarea presiunii.270

Inhibarea farmacologică a histon-deacetilazelor inhibă hipertrofia.271 Tratamentul șoarecilor cu bandă aortică supuși cu Trichostatin A și Scriptaid (doi inhibitori HDAC cu spectru larg) sau SK7041 (un inhibitor specific HDAC de clasa I)272 îmbunătățește supraviețuirea și funcția hipertrofiei miocardice și cardiomiocitelor și hipertrofiei cardiomiocite. Inhibarea HDAC, de asemenea, regresează hipertrofia cardiacă stabilită și previne apoptoza cardiomiocitelor și fibroza miocardică la animalele supraîncărcate de presiune, însoțită de revenirea la modelul de expresie a genei miozinei adulte (predominant aMHC).

HDAC de clasa III, cum ar fi familia Sir2, reglează durata de viață.273 Deacetilarea de către HDAC de clasa III necesită NAD+ și produce 2’-O-acetil-ADP-riboză (O-AADPR) și nicotinamidă. Sirt1 este una dintre cele șapte Sir2 kinaze sau Sirtuine și poate fi activată farmacologic de resveratrol (o componentă a vinului roșu, consumul căruia este asociat cu beneficii cardiovasculare). Exprimarea forțată a nivelurilor moderate de Sirt1 în inimă scade hipertrofia asociată îmbătrânirii, fibroza și funcția diastolică, asociate cu stres oxidativ redus274, spre deosebire de niveluri mai mari de exprimare forțată, care provoacă cardiomiopatie.

Semnalizarea CaMK activează, de asemenea, factorii de transcripție activatori ai transcripției de legare a calmodulinei (CAMTA). CAMTA2 a fost descoperit ca un coactivator esențial cu Nkx2.5 a transcripției genei ANF în cardiomiocite. Activitatea CAMTA2 este în mod normal reprimată prin interacțiunea cu un HDAC de clasă II (HDAC5). Activarea mediată de Gaq a PKCe și PKD fosforilează HDAC5, rezultând exportul din nucleu, de-reprimarea CAMTA2,275 și activarea semnalizării hipertrofice. Expresia forțată a CAMTA2 provoacă hipertrofia miocardică, care este îmbunătățită prin ablația genei HDAC5. Șoarecii knockout CAMTA2 prezintă un răspuns hipertrofic atenuat la suprasolicitarea de presiune, angiotensiune arterială și fenilefrină.276

Discuție încrucișată între căile de semnalizare a hipertrofiei Gaq și PI3K/Akt

Căile Gaq/fosfolipazei C interacționează cu axa de semnalizare PI3K/Akt în transducerea semnalelor de hipertrofie patologică. Receptorii cuplați cu Gaq activează PI3Ky, care este diferit de

izoforma a activată în semnalizarea hipertrofiei fiziologice. În timp ce PI3Ka este activat prin fosforilarea tirozinei mediată de receptor, PI3Ky se leagă de G|3y disociat, oferind acces la fosfoinozitide membranare (vezi figurile 2-8 și 2-10).277 Semnalizarea PI3Ky (p110y) este procesată prin Akt, care transduce atât creșterea fiziologică, cât și patologică

(fig. în funcție de durata activării.278 Există activare tranzitorie a p110a prin exercițiu, dar în semnalizarea supraîncărcării presiunii/mediată de Gaq, activarea susținută a PI3Ky are loc cu recrutarea unor căi de semnalizare suplimentare în fosfolipaza Cp și axa calcineurină/NFAT.

Semnalizarea Akt de către GPy/PI3Ky este divergentă (vezi Figura 2-10), ceea ce poate contribui și la faptul că hipertrofia este adaptativă sau dezadaptativă. O cale implică activarea mTOR (ținta rapamicinei la mamifere) și inducerea sintezei proteinelor. mTOR există în două complexe (mTORC)279: mTORC1 cu Raptor, care este sensibil la rapamicină și este complexul predominant de reglare a masei în aval de semnalizarea Akt; și mTORC2 cu Rictor și Sin, care controlează citoscheletul de actină și determină forma celulei. Inhibarea farmacologică a mTOR cu rapamicină previne și regresează hipertrofia.280 Mecanismul prin care mTOR stimulează sinteza proteinelor este fosforilarea kinazelor S6 care induc fosforilarea proteinei S6 ribozomale, care recrutează factorul eucariotic de alungire 4E (eIF4E). hipertrofie.282 Cu toate acestea, ablația combinatorie a S6 kinazei 1 (p70/85) și 2 (p54/56) nu modifică gradul de hipertrofie ca răspuns la suprasolicitarea presiunii, înot, exercițiu sau expresia transgenică IGFR1, sugerând că activarea căii S6 kinazei nu este absolut necesară pentru inducerea hipertrofiei cardiace282.

O a doua cale Akt duce la fosforilarea și suprimarea glicogen sintazei kinazei (GSK3p, vezi Figura 2-10) și dezinhibarea semnalizării hipertrofiei. GSK3p este activ tonic în inimă, iar fosforilarea sa de către Akt ameliorează semnalizarea antihipertrofică. In vivo, supraîncărcarea de presiune determină fosforilarea rapidă a GSK3p în decurs de 10 minute după aplicarea constricției aortice transversale, sugerând recrutarea precoce a kinazei în răspunsul hipertrofic.181 Expresia cardiacă forțată a GSK3p suprimă creșterea normală și provoacă disfuncția cardiomiocitelor283 și previne hiper-supraîncărcarea indusă de izotrofiol-38-283 de presiune a GSK3p. fosforilează și reglează negativ factorul de inițiere a translației e1F2B.285 GSK3p contrareglează, de asemenea, axa de semnalizare a calcineurinei NFAT prin fosforilarea reziduurilor NFAT care sunt defosforilate de calcineurină (vezi Figura 2-10). Semnalizarea bazată pe proteina-PKC-ERK-p90 ribozomal S6 kinază, de-reprimarea semnalizării hipertrofice din aval (vezi Figura 2-10).

Ca și GSK3p, semnalizarea GSK3a este, de asemenea, antihipertrofică, iar expresia sa forțată reduce masa cardiacă, în timp ce knockdown-ul bazat pe siRNA previne dezvoltarea hipertrofiei ca răspuns la suprasolicitarea presiunii prin inhibarea ERKs.

Efectele antihipertrofice ale semnalizării GSK3p sunt transduse parțial prin axa de semnalizare canonică Wnt (vezi Figura 2-10). Wnts sunt proteine extracelulare care semnalează fie dintre celulele la celulă, fie ca proteine legate de membrană, fie ca proteine secretate prin receptori heptahelical frizzled și coreceptori cu trecere transmembranară unică, cunoscuți sub denumirea de proteine legate de receptorul de lipoproteine de densitate joasă (LRP). Când semnalul Wnts prin receptorii LRP frizzled, întregul complex este recrutat la receptor cu proteina de schelă Dishevelled, rezultând fosforilarea LRP și Dishevelled, care inhibă GSK3P și previne fosforilarea mediată de GSK3p a P-cateninei. Prin urmare, p-catenina se acumulează în nucleu și se complexează cu un factor de transcripție

TCF/LEF1 (factor de transcripție specific celulei T/factor de legare a intensificatorului limfoid 1) prin deplasarea proteinei sale de legare Groucho, facilitând transcripția genei. Calea de semnalizare a Wnt-p-cateninei este antihipertrofică în inimă.290 Deleția specifică cardiomiocitelor a p-cateninei crește ușor masa cardiacă și aria secțiunii transversale a cardiomiocitelor și reglează expresia genei de hipertrofie.291 În contrast, stabilizarea p-cateninei scade stabilizarea proteinei cardiomiocitelor la nivelul IG a F5 și reglează în sus Hipertrofia indusă de II.291 În acest caz, hipertrofia atenuată a fost asociată cu decompensarea cardiomiopatică, sugerând că calea Wnt suprimă hipertrofia adaptivă.

Akt suprimă, de asemenea, degradarea proteinelor prin sistemul ubiquitin-proteozom. Akt fosforilează factorii de transcripție FoxO (familia O de forkhead/helix înaripat), care suprimă activitatea lor transcripțională prin facilitarea interacțiunii cu proteinele 14-3-3, ducând la exportul în afara nucleului și țintirea pentru degradarea ubiquitin-proteazom (vezi figurile 2-1 și 2-10). Suprimarea mediată de Akt a semnalizării FoxO reglează în scădere mai multe gene sau atrogine legate de atrofie.292 Atrogin-1 este o proteină F-box specifică musculaturii cardiace și scheletice care reglează atrofia mușchilor scheletici prin legarea de Skp1, Cul1 și Roc1, componentele comune ale SCF ubiquitin ligaza deoarece funcționează în complexul de semnalizare Fox Ohipertrophi3. opoziție față de căile prohipertrofice, transducția adenovirală in vivo a FoxO3 la șoareci reduce dimensiunea celulelor cardiace294, iar expresia cardiacă forțată a Atrogin-1 suprimă semnalizarea hipertrofiei adaptative mediate de Akt294 și țintește calcineurina pentru degradarea proteazomului.295.

Factori de creștere non-IGF în hipertrofie. Miocitele cardiace elaborează factori de creștere peptidici ca răspuns la stres. Rolul semnalizării în aval a doi factori de creștere prototipi, neuregulina și TGF-p sunt analizate aici în detaliu.

Neuregulin este un membru al căii de semnalizare a factorului de creștere epidermică (EGF). Ca și în cazul altor factori de creștere, neuregulinele provoacă dimerizarea receptorilor tirozin kinazei (ErbB2, ErbB3 și ErbB4), conducând la autofosforilarea tirozinei și recrutarea efectorilor de semnalizare din aval296 (Figura 2-11). Neuregulina este produsă în inimă în principal de celulele endoteliale și, prin urmare, funcționează ca un factor de creștere paracrin. Toate cele trei izoforme ale neuregulinei sunt scindate de metaloproteinazele legate de membrană, producând un fragment activat care este eliberat și se asociază cu receptorul EGF (semnalizare juxtacrină) (vezi Figura 2-11). Semnalizarea receptorului EGF mediată de neureguline este activată de stimuli neurohormonali prin transactivarea mediată de p-arrestină a receptorilor p-adrenergici.297 Neuregulina este indusă de supraîncărcarea presiunii paralelă cu dezvoltarea hipertrofiei concentrice298 și nivelurile sale scad împreună cu cele ale receptorilor ErbB2 și ErbB4 în timpul tranziției la receptorii cardiopatici dizolvați. sau receptorii ErbB2 și ErbB4 provoacă hipoplazie cardiacă și pierderea trabeculării.296 Semnalizarea neuregulinei prin receptorii Erb reglează în primul rând supraviețuirea cardiomiocitelor și nu hipertrofia, deoarece ablația specifică cardiomiocitelor a receptorului ErbB2 determină dezvoltarea spontană a cardiomiopatiei apoptotice, care este recuperată prin transducerea cardiomiocitelor300-300-virale.

proteina antiapoptotică BXL-xl. De asemenea, ablația specifică cardiomiocitelor a receptorului ErbB2 crește semnificativ mortalitatea după suprasolicitarea cu presiune și scade supraviețuirea cardiomiocitelor cu expunerea la antracicline.301 Neuregulina recombinată administrată exogen îmbunătățește supraviețuirea, îmbunătățește funcția VS și întârzie modificările cardiomiopatice în cardiomiopatia experimentală. stabilit în mod neașteptat atunci când un anticorp împotriva ErbB2 (alias „her2"), care este eficient împotriva cancerului de sân metastatic, a provocat o incidență ridicată a cardiomiopatiei dilatative.303

Familia factorilor de creștere transformanți este un grup mare de factori de creștere polipeptidici împărțiți în două grupuri: subfamilia TGF/activină și proteinele morfogene osoase (revizuite în Xiao304). TGF-p1 este secretat într-o formă latentă și este legat de matricea extracelulară, după care clivajul proteolitic mediat de stimul permite interacțiunile cu receptorii săi serin-treonin kinazei, TGF-|3RI și TGF-^RII. TGF-p este indus transcripțional în timpul tranziției de la hipertrofia compensată la eșec în modelul de hipertrofie patologică de șobolan hipertensiv spontan. Expresia forțată a TGF-p1 în inimă induce o hipertrofie ușoară305, iar absența TGF-p1 atenuează în mod semnificativ hipertrofia, dar păstrează funcția miocardică ca răspuns la perfuzia Ang II. Axele MEK3/6-p38 (vezi Figura 2-8) și căile tirozin kinazei, cum ar fi kinaza reglată de semnal Ras/extracelular (ERK) și kinaza asociată RhoA/p160 (ROCK).307. decompensare cardiomiopatică cu mortalitate crescută din cauza insuficienţei cardiace.308

Smad 4 este efectorul canonic al TGF-|3, iar ablația specifică cardiomiocitelor a Smad 4 provoacă hipertrofie cardiacă cu reexprimarea genelor fetale și activarea căii MEK1-ERK1/2.309 Astfel Smad4 acționează în opoziție cu activarea MAPK indusă de TGF-p. Activarea Smad 2 este indusă de factorul de diferențiere de creștere 15 (GDF15), un membru al familiei TGF-|3 indus de supraîncărcarea de presiune310 și facilitează semnalizarea antihipertrofică. Expresia cardiacă forțată a GDF15 atenuează hipertrofia de supraîncărcare a presiunii, fără a afecta programul de exprimare a genelor fetale310, iar ablația GDF15 exagerează hipertrofia, ducând la decompensarea cardiomiopatică rapidă după suprasolicitarea de presiune.

Proteine G mici

Factorii de creștere peptidici și receptorii cuplati cu proteina G transduc, de asemenea, neurohormonul și hipertrofia indusă de întindere de către tirozin kinaze nonreceptoare, cum ar fi Src, Ras și Raf. (RTK) care există legate de PIB în starea inactivă (vezi Figura 2-8). La stimulare, GDP-ul este schimbat cu GTP și este urmat de o schimbare conformațională care are ca rezultat stimularea cascadei protein kinazei activate de mitogen (MAPK). Activitatea intrinsecă a GTPazei oprește apoi semnalul, readucerea proteinei G la starea sa bazală. GEF-urile sunt proteine care facilitează schimbul de GTP, iar GAP-urile promovează

inactivarea prin activarea activității GTPazei. Există patru proteine Ras identificate în miocardul mamiferelor, dintre care H-Ras a fost cel mai atent studiat. Exprimarea Ras activ constitutiv promovează și Ras negativ dominant inhibă hipertrofia cardiomiocitelor in vitro ca răspuns la agoniştii adrenergici. Expresia forțată a H-Ras induce hipertrofia cardiomiocitelor in vivo cu funcția sistolică păstrată, tulburări miofibrilare și fibroză crescută cu un profil unic de expresie genică constând din reglarea ANF și BNP fără reglarea MHC sau a actinei a-scheletice. Semnalizarea Ras activează, de asemenea, căi multiple MAPK (atât ERK, cât și JNK mediate), cu efectul combinatoriu al supraexprimării sale având ca rezultat decompensarea cardiomiopatică.

Familia de kinaze Rho este constituită din cel puțin 14 membri grupați în subfamilii Rho, Rac și cdc42. RhoA și Rac1 sunt activate de semnalizarea Gaq,312 și aceasta la rândul său activează Rho kinazele, ROCK1 și ROCK2. Calea de semnalizare Rho nu afectează dezvoltarea hipertrofiei, dar are efecte dăunătoare în semnalizarea hipertrofică patologică. Șoarecii cu expresie cardiacă forțată a Rho A dezvoltă cardiomiopatie fatală cu anomalii de conducere și mărire severă a atrială.313 Inhibarea farmacologică a Rho kinazei previne dilatarea ventriculară și dezvoltarea fibrozei ca răspuns la hipertrofia supraîncărcării de presiune la șobolani314 și deleția ROCK1 reduce semnificativ fibroza la șoarecii supuși unei alte expresii de supraîncărcare forțată constitutivă a Rho315. membru al familiei, provoacă cardiomiopatie letală. Rac1 interacționează cu componentele gp91(phox) și p67(phox) ale NAPDH oxidazei, iar activarea acesteia determină generarea crescută de specii reactive de oxigen.316 Ablația genei specifice cardiomiocitelor pentru Rac1316 atenuează stresul oxidativ miocardic și hipertrofia ca răspuns la perfuzia Ang II.

Raf kinazele sunt o familie de trei kinaze specifice serină/treonină (A-Raf, B-Raf și Raf-1) exprimate în mod ubicuu pe parcursul dezvoltării embrionare. Raf este în aval de semnalizarea Ras și activează axa MEK1-ERK, cu efecte hipertrofice și de supraviețuire sporite.317 Ablația specifică cardiacă a Raf provoacă cardiomiopatie apoptotică, care este salvată prin inhibarea Ask-1 (kinaza-1 de reglare a semnalului apoptozei),318 care interacționează fizic cu Raf.

DIRECȚII VITORIALE

O mare parte din informațiile descrise în acest capitol au fost generate prin tehnici relativ recente de manipulare moleculară în sistemele celulare și murine care au generat o revoluție în experimentarea reducționistă (adică disecția moleculară a proceselor fiziopatologice). În consecință, ultimele două decenii au produs o enciclopedie literală a factorilor individuali și a consecințelor lor funcționale în hipertrofie și insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, cu toate aceste informații noi, nu a fost identificat niciun glonț magic care să prevină sau să vindece insuficiența cardiacă, iar o concluzie majoră din această lucrare pare să fie că dialogul molecular și redundanța funcțională între factorii și căile de semnalizare sunt atât de răspândite încât obținerea unui glonț magic este puțin probabil, dacă nu imposibil. Este interesant faptul că două dintre centrele actuale ale terapiei investigaționale — țintirea căilor neurohormonale166-173 și corectarea anomaliilor de

calciu156-159-319 — sunt aceleași ca atunci când autorul principal era student la medicină cu aproximativ 30 de ani în urmă.146,320-323.

Abordările direcționate privind câștigul și pierderea funcției care au scos în evidență posibilele roluri ale componentelor individuale ale căilor biologice complexe ne-au ajutat să dezvoltăm un cadru informațional esențial care descrie procesele moleculare și actorii din inimă. Acum, revoluția reducționistă a manipulării moleculare experimentale poate fi în scădere, iar viitorul pare să fie luminos pentru studiile moleculare integrate ale condiției umane. Pe lângă nevoia critică de a aplica informații moleculare bolilor umane, au existat dezvoltări tehnice recente care poziționează domeniul pentru o reorientare a abordării. Unul este disponibilitatea platformelor experimentale care permit analiza cu randament mare a unui număr masiv de obiective folosind specimene obținute de la pacienți individuali. Exemple de citiri moleculare la scară largă disponibile în prezent și aplicabile clinic includ semnături cuprinzătoare de ARNm și microARN din țesutul cardiac și profiluri detaliate ale polimorfismului genelor personale. Profilarea proteomică și analiza exomilor și genomilor individuali cu o rezoluție până la nucleotide individuale este la îndemână în următorii câțiva ani. Gradul surprinzător de variabilitate interindividuală observat în codul nostru genetic324,325 contribuie, fără îndoială, la eterogenitatea observată în bolile cardiace și răspunsul la terapie. Epidemiologia moleculară și o abordare sistemică care combină investigația clinică și bioinformatica, susținute de studii de bază, vor fi necesare pentru a determina modul în care diferențele de expresie sau funcție a produsului genic se raportează la interacțiunea patologică dintre factori și căi.

24 Un al doilea exemplu al necesității unei abordări integrate a analizei căilor este promisiunea cardiologiei regenerative (vezi capitolul 4). Acesta este un domeniu foarte nou a cărui bază este biologia celulară, de dezvoltare și moleculară. Este evident că succesul în reconstruirea miocardului din cicatrice cardiacă necesită crearea nu doar a miocitelor cardiace, ci și a infrastructurii de țesut care este esențială pentru întreținerea și funcționarea miocitelor (adică, interstițiul cardiac, vascularizația miocardică, conectivitatea fizică și electrică a intermiocitelor). Aceasta este o provocare monumentală și va necesita probabil o înțelegere foarte rafinată a interacțiunii dintre miocite și creșterea vasculară, moarte și semnalizarea contractilă. Din fericire, o astfel de înțelegere va avea loc.

REFERINȚE

Packer, M. (1995). Evoluția ipotezei neurohormonale pentru a explica progresia insuficienței cardiace cronice. Eur Heart J, 16(suppl F), 4-6.

Adams, KF, Jr., Lindenfeld, J., Arnold, JMO, et al. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 ghid cuprinzător de practică a insuficienței cardiace. J Cardiac Fail, 12(1), 10-38.

Mudd, JO și Kass, DA (2008). Abordarea insuficienței cardiace în secolul XXI. Nature, 451, 919-928.

Baughman, KL și Jarcho, JA (2007). Punte către suport mecanic cardiac de viață. N Engl J Med, 357(9), 846-849.

McAlister, FA, Ezekowitz, J., Hooton, N., et al. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă pentru pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng: o revizuire sistematică. JAMA, 297(22), 2502-2514.

Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., et al. (2008). Actualizare 2008 a statisticilor privind bolile de inimă și accident vascular cerebral. Un raport de la comitetul de statistică al Asociației Americane a Inimii și al subcomitetului de statistică al accidentelor vasculare cerebrale. Circulație, 117(4), e25-e146.

D'Angelo, DD, Sakata, Y., Lorenz, JN, et al. (1997). Supraexpresia transgenică G-alfaq induce insuficiență contractilă cardiacă la șoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 94(15), 8121-8126.

Rockman, HA, Ross, RS, Harris, AN, et al. (1991). Segregarea expresiei specifice și inductibile atriale a unei transgene a factorului natriuretic atrial într-un model murin in vivo de hipertrofie cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 88(18), 8277-8281.

Simpson, P., McGrath, A., & Savion, S. (1982). Hipertrofia miocitelor în culturile cardiace de șobolan neonatal și reglarea acesteia de către ser și catecolamine. Circ Res, 51(6), 787-801.

Day, ML, Schwartz, D., Wiegand, RC, și colab. (1987). Atriopeptina ventriculară. Demascarea ARN-ului mesager și a sintezei de peptide prin hipertrofie sau dexametazonă. Hipertensiune arterială, 9(5), 485-491.

Bishopric, NH, Simpson, PC și Ordahl, CP (1987). Inducerea genei alfaactinei scheletice în hipertrofia mediată de receptorii alfa 1 a miocitelor cardiace de șobolan. JClin Invest, 80(4), 1194-1199.

Sadoshima, J., Jahn, L., Takahashi, T., et al. (1992). Caracterizarea moleculară a adaptării induse de întindere a celulelor cardiace cultivate. J Biol Chem, 267(15), 1055110560.

Dorn, GW, II, Robbins, J., Ball, N., și colab. (1994). Reglarea lanțului greu al miozinei și deprimarea contractilă a miocitelor după hipertrofia VS la șoarecii cu bandă aortică. Am J Physiol, 267 (1 pt 2), H400-H405.

O'Connell, TD, Rodrigo, MC și Simpson, PC (2007). Izolarea și cultura miocitelor cardiace de șoarece adulți. Metode Mol Biol, 357, 271-296.

Hunter, JJ, Tanaka, N., Rockman, HA, et al. (1995). Expresia ventriculară a unei gene de fuziune MLC-2v-ras induce hipertrofie cardiacă și disfuncție diastolică selectivă la șoarecii transgenici. J Biol Chem, 270(39), 23173-23178.

Subramanian, A., Jones, WK, Gulick, J., et al. (1991). Reglarea specifică țesutului a promotorului genei lanțului greu alfa-miozină la șoarecii transgenici. J Biol Chem, 266(36), 24613-24620.

Yussman, MG, Toyokawa, T., Odley, A., et al. (2002). Proteina de moarte mitocondrială Nix este indusă în hipertrofia cardiacă și declanșează cardiomiopatia apoptotică. Nat Med, 8(7), 725-730.

Sanbe, A., Gulick, J., Hanks, MC, et al. (2003). Reproiectarea transgenezei cardiace specifice inductibile cu un promotor de lanț greu de miozină atenuat. Circ Res, 92(6), 609-616.

Bo, J., Yu, W., Zhang, YM, și colab. (2005). Expresia genei țintă specifică cardiacă și inductibilă de ligand la șoarecii transgenici. J Mol Cell Cardiol, 38(4), 685-691.

Syed, F., Odley, A., Hahn, HS, şi colab. (2004). Creșterea fiziologică se sinergizează cu genele patologice în cardiomiopatia experimentală. Circ Res, 95(12), 1200-1206.

Huang, WY, Aramburu, J., Douglas, PS și colab. (2000). Expresia transgenică a proteinei cu fluorescență verde poate provoca cardiomiopatie dilatată. Nat Med, 6(5), 482-483.

Capecchi, MR (2005). Direcția genelor la șoareci: analiza funcțională a genomului mamiferelor pentru secolul XXI. Nat Rev Genet, 6(6), 507-512.

Moses, KA, DeMayo, F., Braun, RM, et al. (2001). Expresia embrionară a unei gene Nkx2-5/Cre folosind șoareci reporter ROSA26. Geneza, 31(4), 176-180.

Matkovich, SJ, Diwan, A., Klanke, JL și colab. (2006). Ablația specifică cardiacă a kinazei receptorului proteinei G 2 își redefinește rolurile în dezvoltarea inimii și semnalizarea beta-adrenergică. Circ Res, 99(9), 996-1003.

Rockman, HA, Ono, S., Ross, RS, et al. (1994). Alterări moleculare și fiziologice în disfuncția ventriculară murină. Proc Natl Acad Sci USA, 91(7), 2694-2698.

Michael, LH, Entman, ML, Hartley, CJ și colab. (1995). Ischemia miocardică și reperfuzia: un model murin. Am J Physiol, 269, H2147-H2154.

Diwan, A., Krenz, M., Syed, FM, et al. (2007). Inhibarea apoptozei cardiomiocitelor ischemice prin ablația țintită a Bnip3 limitează remodelarea postinfarct la șoareci. J Clin Invest, 117(10), 2825-2833.

Rajabi, M., Kassiotis, C., Razeghi, P., et al. (2007). Revenirea la programul genelor fetale protejează inima stresată: o ipoteză puternică. Heart Fail Rev, 12(3-4), 331-343.

Dorn, GW, II (2005). Creșterea fiziologică și genele patologice în dezvoltarea cardiacă și cardiomiopatie. Trends Cardiovasc Med, 15(5), 185-189.

Heineke, J. și Molkentin, JD (2006). Reglarea hipertrofiei cardiace prin căi de semnalizare intracelulară. Nat Rev Mol Cell Biol, 7(8), 589-600.

Dorn, GW, II, Robbins, J. și Sugden, PH (2003). Hipertrofie de fenotipizare: evitarea ofuscarii. Circ Res, 92(11), 1171-1175.

Li, F., Wang, X., Capasso, JM, și colab. (1996). Tranziția rapidă a miocitelor cardiace de la hiperplazie la hipertrofie în timpul dezvoltării postnatale. J Mol Cell Cardiol, 28(8), 1737-1746.

Soonpaa, MH și Field, LJ (1998). Sondaj de studii care examinează sinteza ADN-ului cardiomiocitelor la mamifere. Circ Res, 83(1), 15-26.

Jackson, KA, Majka, SM, Wang, H., și colab. (2001). Regenerarea mușchiului cardiac ischemic și a endoteliului vascular de către celulele stem adulte. J Clin Invest, 107(11), 13951402.

Beltrami, AP, Barlucchi, L., Torella, D., et al. (2003). Celulele stem cardiace adulte sunt multipotente și susțin regenerarea miocardică. Cell, 114(6), 763-776.

Makino, R., Hayashi, K., & Sugimura, T. (1984). Transcriptul C-myc este indus în ficatul de șobolan într-un stadiu foarte incipient de regenerare sau prin tratament cu cicloheximidă. Nature, 310(5979), 697-698.

Chien, KR, Knowlton, KU, Zhu, H., și colab. (1991). Reglarea expresiei genelor cardiace în timpul creșterii și hipertrofiei miocardice: studii moleculare ale unui răspuns fiziologic adaptativ. FASEB J, 5(15), 3037-3046.

Pu, WT, Ishiwata, T., Juraszek, AL, et al. (2004). GATA4 este un regulator sensibil la doză al morfogenezei cardiace. Dev Biol, 275(1), 235-244.

Oka, T., Maillet, M., Watt, AJ, et al. (2006). Deleția specifică cardiacă a lui Gata4 dezvăluie necesitatea de hipertrofie, compensare și viabilitatea miocitelor. Circ Res, 98(6), 837-845.

Oka, T., Xu, J. și Molkentin, JD (2007). Reangajarea factorilor de transcripție de dezvoltare în bolile cardiace adulte. Semin Cell Dev Biol, 18(1), 117-131.

Niu, Z., Li, A., Zhang, SX, și colab. (2007). Factorul de răspuns seric microgestionarea cardiogenezei. Curr Opin Cell Biol, 19(6), 618-627.

Niu, Z., Yu, W., Zhang, SX, și colab. (2005). Mutageneza condiționată a genei factorului de răspuns al serului murin blochează cardiogeneza și transcripția țintelor genei din aval. J Biol Chem, 280(37), 32531-32538.

Parlakian, A., Charvet, C., Escoubet, B., et al. (2005). Debutul controlat temporar al cardiomiopatiei dilatate prin perturbarea genei SRF în inima adultului. Circulation, 112(19), 2930-2939.

Xing, W., Zhang, TC, Cao, D., și colab. (2006). Miocardina induce hipertrofia cardiomiocitelor. Circ Res, 98(8), 1089-1097.

Braunwald, E. (2008). Biomarkeri în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 358(20), 2148-2159.

Tardiff, JC, Hewett, TE, Factor, SM și colab. (2000). Exprimarea izoformei beta (lentă) a MHC în inima șoarecelui adult provoacă efecte funcționale dominant-negative. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278(2), H412-H419.

Fielitz, J., Kim, MS, Shelton, JM, și colab. (2007). Acumularea de miozină și miopatia musculară striată rezultă din pierderea degetelor inelare musculare 1 și 3. J Clin Invest, 117(9), 2486-2495.

James, J., Martin, L., Krenz, M., și colab. (2005). Expresia forțată a lanțului greu de alfa-miozină în ventriculul de iepure are ca rezultat cardioprotecție în condiții cardiomiopatice. Circulation, 111(18), 2339-2346.

Komuro, I., Kurabayashi, M., Shibazaki, Y., și colab. (1989). Clonarea moleculară și caracterizarea unei adenozin trifosfataze dependente de Ca2+ + Mg2+ din reticulul sarcoplasmatic cardiac de șobolan. Reglarea expresiei sale prin suprasolicitarea presiunii și stadiul de dezvoltare. J Clin Invest, 83(4), 1102-1108.

Mercadier, JJ, Lompre, AM, Duc, P., et al. (1990). Modificarea expresiei genei Ca2+-ATPazei reticulului sarcoplasmatic în ventriculul uman în timpul insuficienței cardiace în stadiu terminal. J Clin Invest, 85, 305-309.

Bers, DM (2006). Reglarea Ca alterată a miocitelor cardiace în insuficiența cardiacă. Fiziologie (Bethesda), 21, 380-387.

Ly, H., Kawase, Y., Yoneyama, R., și colab. (2007). Terapia genică în tratamentul insuficienței cardiace. Fiziologie (Bethesda), 22, 81-96.

Hwang, JJ, Allen, PD, Tseng, GC și colab. (2002). Profiluri de expresie a genelor microarray în insuficiența cardiacă în stadiu terminal cardiomiopatic dilatat și hipertrofic. Physiol Genomics, 10, 31-44.

Margulies, KB, Matiwala, S., Cornejo, C., et al. (2005). Mesaje mixte: modele de transcripție în eșecul și recuperarea miocardului uman. Circ Res, 96(5), 592-599.

Aronow, BJ, Toyokawa, T., Canning, A., et al. (2001). Răspunsuri transcripționale divergente la cauzele genetice independente ale hipertrofiei cardiace. Physiol Genomics, 6(1), 19-28.

Dorn, GW, II și Matkovich, SJ (2008). Pune-ți jetoanele pe transcriptomică. Circulation, 118(3), 216-218.

Barth, AS și Hare, JM (2006). Potențialul transcriptomului de a servi ca biomarker clinic pentru bolile cardiovasculare. Circ Res, 98(12), 1459-1461.

Kittleson, MM, Ye, SQ, Irizarry, RA și colab. (2004). Identificarea unui profil de expresie genetică care diferențiază între cardiomiopatia ischemică și cardiomiopatia nonischemică. Circulation, 110(22), 3444-3451.

Heidecker, B., Kasper, EK, Wittstein, IS, și colab. (2008). Biomarkeri transcriptomici pentru evaluarea individuală a riscului în insuficiența cardiacă cu debut nou. Circulation, 118(3), 238-246.

van Rooij, E., Sutherland, LB, Liu, N., et al. (2006). Un model de semnătură de microARN sensibil la stres care poate evoca hipertrofie cardiacă și insuficiență cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 103(48), 18255-18260.

Bartel, DP (2004). MicroARN: genomică, biogeneză, mecanism și funcție. Cell, 116(2), 281-297.

Thum, T., Galuppo, P., Wolf, C., și colab. (2007). MicroARN în inima umană: un indiciu pentru reprogramarea genelor fetale în insuficiența cardiacă. Circulation, 116(3), 258-267.

Care, A., Catalucci, D., Felicetti, F., et al. (2007). MicroARN-133 controlează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 13(5), 613-618.

Bishop, SP (1990). Celula miocardică: creștere normală, hipertrofie cardiacă și răspuns la leziune. Toxicol Pathol, 18 (4 pct. 1), 438-453.

Dorn, GW, II (2007). Logica neclară a hipertrofiei cardiace fiziologice. Hipertensiune arterială, 49(5), 962-970.

Perrino, C., Prasad, SV, Mao, L., și colab. (2006). Supraîncărcarea intermitentă a presiunii declanșează disfuncția cardiacă independentă de hipertrofie și rarefacția vasculară. J Clin Invest, 116(6), 1547-1560.

Eghbali, M., Deva, R., Alioua, A., et al. (2005). Semnătura moleculară și funcțională a hipertrofiei inimii în timpul sarcinii. Circ Res, 96(11), 1208-1216.

Scheuer, J., Malhotra, A., Hirsch, C., şi colab. (1982). Hipertrofia cardiacă fiziologică corectează anomaliile proteinelor contractile asociate cu hipertrofia patologică la șobolani. JClin Invest, 70(6), 1300-1305.

McMullen, JR, Amirahmadi, F., Woodcock, EA, et al. (2007). Efectele protectoare ale exercițiului și semnalizării fosfoinozitid 3-kinaze (p110alpha) în cardiomiopatia dilatată și hipertrofică. Proc Natl Acad Sci USA, 104(2), 612-617.

Lupu, F., Terwilliger, JD, Lee, K., et al. (2001). Rolurile hormonului de creștere și ale factorului de creștere asemănător insulinei 1 în creșterea postnatală la șoarece. Dev Biol, 229(1), 141-162.

Gastone, G., Serneri, N., Boddi, M., et al. (2001). Creșterea activității simpatice cardiace și formarea factorului de creștere asemănător insulinei-1 sunt asociate cu hipertrofia fiziologică la sportivi. Circ Res, 89, 977-982.

Li, Q., Li, B., Wang, X., și colab. (1997). Supraexprimarea factorului de creștere asemănător insulinei-1 la șoareci protejează de moartea miocitelor după infarct, atenuând dilatarea ventriculară, stresul peretelui și hipertrofia cardiacă. J Clin Invest, 100(8), 1991-1999.

Duerr, RL, Huang, S., Miraliakbar, HR și colab. (1995). Factorul de creștere asemănător insulinei-1 îmbunătățește hipertrofia și funcția ventriculară în timpul debutului insuficienței cardiace experimentale. J Clin Invest, 95(2), 619-627.

McMullen, JR, Shioi, T., Huang, WY, et al. (2004). Receptorul factorului de creștere 1 asemănător insulinei induce creșterea fiziologică a inimii prin calea fosfoinozitid-3-kinazei (p110alfa). J Biol Chem, 279(6), 4782-4793.

Belke, DD, Betuing, S., Tuttle, MJ și colab. (2002). Semnalizarea insulinei reglează coordonat dimensiunea cardiacă, metabolismul și expresia izoformei proteinelor contractile. J Clin Invest, 109(5), 629-639.

Laustsen, PG, Russell, SJ, Cui, L., et al. (2007). Rolul esențial al semnalării receptorului insulinei și factorului de creștere 1 asemănător insulinei în dezvoltarea și funcționarea cardiacă. Mol Cell Biol, 27(5), 1649-1664.

Bi, L., Okabe, I., Bernard, DJ și colab. (1999). Defect proliferativ și letalitate embrionară la șoareci homozigoți pentru o deleție în subunitatea p110alfa a fosfoinozitid 3-kinazei. J Biol Chem, 274(16), 10963-10968.

McMullen, JR, Shioi, T., Zhang, L., et al. (2003). Fosfoinozitid 3-kinaza (p110alfa) joacă un rol critic pentru inducerea hipertrofiei cardiace fiziologice, dar nu patologice. Proc Natl Acad Sci USA, 100(21), 12355-12360.

Shioi, T., Kang, PM, Douglas, PS și colab. (2000). Calea fosfoinozitid 3-kinazei conservată determină dimensiunea inimii la șoareci. EMBO J, 19(11), 2537-2548.

Mora, A., Davies, AM, Bertrand, L., et al. (2003). Deficiența de PDK1 în mușchiul cardiac are ca rezultat insuficiență cardiacă și sensibilitate crescută la hipoxie. EMBO J, 22(18), 4666-4676.

Cho, H., Thorvaldsen, JL, Chu, Q., și colab. (2001). Akt1/PKBalpha este necesar pentru creșterea normală, dar nu este necesar pentru menținerea homeostaziei glucozei la șoareci. J Biol Chem, 276(42), 38349-38352.

Delaughter, MC, Taffet, GE, Florotto, ML, et al. (1999). Expresia locală a factorului de creștere asemănător insulinei 1 induce hipertrofie cardiacă fiziologică, apoi patologică, la șoarecii transgenici. FASEB J, 13(14), 1923-1929.

Shiojima, I., Sato, K., Izumiya, Y., și colab. (2005). Perturbarea hipertrofiei cardiace coordonate și a angiogenezei contribuie la trecerea la insuficiența cardiacă. J Clin Invest, 115(8), 2108-2118.

Vatner, SF (1988). Perfuzia miocardică subendocardică redusă ca un mecanism al insuficienței cardiace congestive. Am J Cardiol, 62(8), 94E-98E.

Pelliccia, A., Maron, BJ, De Luca, R., et al. (2002). Remodelarea hipertrofiei ventriculare stângi la sportivii de elită după decondiționare pe termen lung. Circulation, 105(8), 944-949.

Levy, D., Garrison, RJ, Savage, DD și colab. (1990). Implicațiile prognostice ale masei ventriculare stângi determinate ecocardiografic în studiul inimii Framingham. N Engl J Med, 322(22), 1561-1566.

Grossman, W., Jones, D. și McLaurin, LP (1975). Stresul pe perete și modelele de hipertrofie în ventriculul stâng uman. J Clin Invest, 56(1), 56-64.

Katz, AM (1991). Cardiomiopatia suprasolicitarii: o ipoteză. J Cardiovasc Pharmacol, 18(suppl 2), S68-S71.

Scholz, DG, Kitzman, DW, Hagen, PT și colab. (1988). Schimbări legate de vârstă în inimile umane normale în primele 10 decenii de viață. Partea 1 (creștere): un studiu anatomic cantitativ pe 200 de exemplare de la subiecți de la naștere până la 19 ani. Mayo Clin Proc, 63(2), 126-136.

Diez, J., Gonzalez, A., Lopez, B., et al. (2005). Mecanisme ale bolii: remodelarea structurală patologică este mai mult decât hipertrofia adaptivă în boala cardiacă hipertensivă. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2(4), 209-216.

Lorell, BH și Carabello, BA (2000). Hipertrofia ventriculară stângă: patogeneză, detecție și prognostic. Circulation, 102(4), 470-479.

Opie, LH, Commerford, PJ, Gersh, BJ și colab. (2006). Controverse în remodelarea ventriculară. Lancet, 367(9507), 356-367.

Teiger, E., Than, VD, Richard, L., şi colab. (1996). Apoptoza în hipertrofia cardiacă indusă de suprasarcină de presiune la șobolan. J Clin Invest, 97(12), 2891-2897.

Dorn, GW, II și Hahn, HS (2004). Factori genetici în hipertrofia cardiacă. Ann NY Acad Sci, 1015, 225-237.

Esposito, G., Rapacciuolo, A., Naga Prasad, SV, et al. (2002). Alterările genetice care inhibă hipertrofia supraîncărcării presiunii in vivo previn disfuncția cardiacă în ciuda stresului crescut al peretelui. Circulation, 105(1), 85-92.

Hill, JA, Rothermel, B., Yoo, KD, et al. (2002). Inhibarea țintită a calcineurinei în hipertrofia cardiacă cu supraîncărcare de presiune. Conservarea funcției sistolice. J Biol Chem, 277(12), 10251-10255.

Majno, G. şi Joris, I. (1995). Apoptoză, oncoză și necroză. O privire de ansamblu asupra morții celulare. Am J Pathol, 146(1), 3-15.

Hein, S., Arnon, E., Kostin, S., şi colab. (2003). Progresia de la hipertrofia compensată la insuficiență în inima umană supraîncărcată de presiune: deteriorare structurală și mecanisme compensatorii. Circulation, 107(7), 984-991.

Kerr, JFR și Harmon, BV (1991). Definiția și incidența apoptozei: o perspectivă istorică. În LD Tomei & FO Cope (eds.). Apoptoza: baza moleculară a morții celulare. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Lockshin, RA și Zakeri, Z. (2001). Moartea celulară programată și apoptoza: originile teoriei. Nat Rev Mol Cell Biol, 2(7), 545-550.

Fisher, SA, Langille, BL, & Srivastava, D. (2000). Apoptoza în timpul dezvoltării cardiovasculare. Circ Res, 87(10), 856-864.

Watanabe, M., Choudhry, A., Berlan, M., et al. (1998). Remodelarea dezvoltării și scurtarea tractului de ieșire cardiacă implică moartea celulară programată a miocitelor. Development, 125(19), 3809-3820.

Zhao, Z., & Rivkees, SA (2000). Moartea celulară programată în inima în curs de dezvoltare: reglare prin BMP4 și FSG2. Dev Dyn, 217(4), 388-400.

Kajstura, J., Mansukhani, M., Cheng, W., şi colab. (1995). Moartea celulară programată și expresia protooncogenei bcl-2 în miocite în timpul maturării postnatale a inimii. Exp Cell Res, 219(1), 110-121.

Mallat, Z., Tedgui, A., Fontaliran, F., et al. (1996). Dovezi de apoptoză în displazia ventriculară dreaptă aritmogenă. N Engl J Med, 335(16), 1190-1196.

Garcia-Gras, E., Lombardi, R., Giocondo, MJ, et al. (2006). Suprimarea semnalizării Wnt/beta-cateninei canonice de către plakoglobina nucleară recapitulează fenotipul cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene. J Clin Invest, 116(7), 2012-2021.

Narula, J., Haider, N., Virmani, R., et al. (1996). Apoptoza în miocite în insuficiența cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med, 335(16), 1182-1189.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficiență. N Engl J Med, 336(16), 1131-1141.

Saraste, A., Pulkki, K., Kallajoki, M., et al. (1997). Apoptoza în infarctul miocardic acut uman. Circulation, 95(2), 320-323.

Gottlieb, RA, Burleson, KO, Kloner, RA și colab. (1994). Leziunea de reperfuzie induce apoptoza în cardiomiocitele de iepure. J Clin Invest, 94(4), 1621-1628.

Dorn, GW, II și Diwan, A. (2008). Motivul pentru resuscitarea cardiomiocitelor în salvarea miocardică. J Mol Med.

Diwan, A. și Dorn, GW (2007). Decompensarea hipertrofiei cardiace: mecanisme celulare și noi ținte terapeutice. Fiziologie (Bethesda), 22, 56-64.

Mann, DL (2003). Citokine activate de stres și inima: de la adaptare la inadaptare. Annu Rev Physiol, 65, 81-101.

Baumgarten, G., Knuefermann, P., Kalra, D., și colab. (2002). Reglarea dependentă de încărcare și independentă a expresiei genei citokinelor proinflamatorii și a receptorului de citokine în inima mamiferelor adulte. Circulation, 105(18), 2192-2197.

Oral, H., Dorn, GW, & Mann, DL (1997). Sfingozina mediază efectele inotrope negative imediate ale factorului de necroză tumorală-alfa în miocitul cardiac de mamifer adult. J Biol Chem, 272(8), 4836-4842.

Yokoyama, T., Nakano, M., Bednarczyk, JL, et al. (1997). Factorul de necroză tumorală-a provoacă un răspuns hipertrofic de creștere în miocitele cardiace adulte. Circulation, 95(5), 1247-1252.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323(4), 236-241.

Sivasubramanian, N., Coker, ML, Kurrelmeyer, KM, et al. (2001). Remodelarea ventriculară stângă la șoarecii transgenici cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation, 104(7), 826-831.

Haudek, SB, Taffet, GE, Schneider, MD, și colab. (2007). TNF provoacă apoptoza cardiomiocitelor și remodelarea cardiacă prin activarea căilor multiple de moarte celulară. J Clin Invest, 117(9), 2692-2701.

Crow, MT, Mani, K., Nam, YJ, și colab. (2004). Calea morții mitocondriale și apoptoza miocitelor cardiace. Circ Res, 95(10), 957-970.

Aaronson, DS și Horvath, CM (2002). O foaie de parcurs pentru cei care nu cunosc JAK-STAT. Science, 296(5573), 1653-1655.

Yoshimura, A., Naka, T., & Kubo, M. (2007). Proteine SOCS, semnalizare citokină și reglare imună. Nat Rev Immunol, 7(6), 454-465.

Fischer, P., & Hilfiker-Kleiner, D. (2008). Rolul căilor de semnalizare mediate de gp130 în inimă și impactul acestuia asupra potențialelor aspecte terapeutice. Br J Pharmacol, 153(suppl 1), S414-S427.

Yoshida, K., Taga, T., Saito, M., et al. (1996). Întreruperea țintită a gp130, un traductor de semnal comun pentru familia de citokine interleukinei 6, duce la tulburări miocardice și hematologice. Proc Natl Acad Sci USA, 93(1), 407-411.

Hirota, H., Chen, J., Betz, UA, et al. (1999). Pierderea unei căi de supraviețuire a celulelor musculare cardiace gp130 este un eveniment critic în debutul insuficienței cardiace în timpul stresului biomecanic. Cell, 97(2), 189-198.

Hirota, H., Yoshida, K., Kishimoto, T., et al. (1995). Activarea continuă a gp130, o componentă receptor de transducere a semnalului pentru citokinele înrudite cu interleukina 6, provoacă hipertrofie miocardică la șoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 92(11), 4862-4866.

Uozumi, H., Hiroi, Y., Zou, Y., et al. (2001). gp130 joacă un rol critic în hipertrofia cardiacă indusă de supraîncărcare de presiune. J Biol Chem, 276(25), 23115-23119.

Pan, J., Fukuda, K., Saito, M., şi colab. (1999). Întinderea mecanică activează calea JAK/STAT în cardiomiocitele de șobolan. Circ Res, 84(10), 1127-1136.

Yasukawa, H., Hoshijima, M., Gu, Y., et al. (2001). Supresorul semnalizării citokinelor-3 este o genă biomecanică inductibilă de stres care suprimă hipertrofia miocitelor cardiace mediată de gp130 și căile de supraviețuire. J Clin Invest, 108(10), 1459-1467.

Yajima, T., Yasukawa, H., Jeon, ES, et al. (2006). Mecanism de apărare înnăscut împotriva infecției cu virus în miocitul cardiac care necesită semnalizare gp130-STAT3. Circulation, 114, 2364-2373.

26 131. Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, AM, et al. (2008). Autofagia combate boala

prin autodigestia celulară. Nature, 451(7182), 1069-1075.

132. Kuma, A., Hatano, M., Matsui, M., et al. (2004). Rolul autofagiei în perioada de foame neonatală timpurie. Nature, 432(7020), 1032-1036.

I 133. Schaper, J., Froede, R., Hein, S., şi colab. (1991). Afectarea ultrastructurii miocardice și modificări ale citoscheletului în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 83(2), 504-514. 134. Zhu, H., Tannous, P., Johnstone, JL, şi colab. (2007). Autofagia cardiacă este un răspuns dezadaptativ la stresul hemodinamic. J Clin Invest, 117(7), 1782-1793.

2 135. Dammrich, J., & Pfeifer, U. (1983). Hipertrofie cardiacă la șobolani după aor supravalvular

constricție tic. II. Inhibarea autofagiei celulare în cardiomiocite hipertrofiante. Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol, 43(3), 287-307.

Matsui, Y., Takagi, H., Qu, X., şi colab. (2007). Roluri distincte ale autofagiei în inimă în timpul ischemiei și reperfuziei: rolurile protein kinazei activate de AMP și Beclin 1 în mediarea autofagiei. Circ Res, 100(6), 914-922.

Nakai, A., Yamaguchi, O., Takeda, T., et al. (2007). Rolul autofagiei în cardiomiocite în stare bazală și ca răspuns la stresul hemodinamic. Nat Med, 13(5), 619-624.

Tomanek, RJ (1992). Vârsta ca modulator al angiogenezei capilare coronare. Circulation, 86(1), 320-321.

Anversa, P., & Capasso, JM (1991). Pierderea arterelor coronare de dimensiuni intermediare și proliferarea capilară după insuficiență ventriculară stângă la șobolani. Am J Phys, 260 (5 pt 2), H1552-H1560.

Walsh, K. și Shiojima, I. (2007). Creșterea cardiacă și angiogeneza coordonate de interacțiunile interțesuturilor. J Clin Invest, 117(11), 3176-3179.

Heineke, J., Auger-Messier, M., Xu, J., și colab. (2007). Cardiomiocitele GATA4 funcționează ca un regulator sensibil la stres al angiogenezei în inima murină. J Clin Invest, 117(11), 3198-3210.

Sano, M., Minamino, T., Toko, H., și colab. (2007). Inhibarea Hif-1 indusă de p53 provoacă disfuncție cardiacă în timpul supraîncărcării cu presiune. Nature, 446(7134), 444-448.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., și colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85(2), 790-804.

Shizukuda, Y., Buttrick, PM, Geenen, DL, et al. (1998). stimularea p-adrenergică determină apoptoza cardiocitelor: influența tahicardiei și hipertrofiei. Am J Phys, 275 (3 pt 2), H961-H968.

Rockman, HA, Koch, WJ și Lefkowitz, RJ (2002). Receptori cu șapte transmembranare și funcția inimii. Nature, 415(6868), 206-212.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilității la catecolamine și a densității receptorilor beta-adrenergici în inimile umane în deficiență. N Engl J Med, 307(4), 205-211.

Bers, DM (2008). Ciclul calciului și semnalizarea în miocitele cardiace. Annu Rev Physiol, 70, 23-49.

Liggett, SB, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (2000). Consecințele timpurii și întârziate ale supraexprimării receptorului beta(2)-adrenergic în inimile șoarecilor: rol critic pentru nivelul de expresie. Circulation, 101(14), 1707-1714.

Milano, CA, Allen, LF, Rockman, HA, et al. (1994). Funcția miocardică îmbunătățită la șoarecii transgenici care supraexprimă receptorul beta 2-adrenergic. Science, 264(5158), 582-586.

Dorn, GW, II, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (1999). Expresia transgenică la nivel scăzut și înalt a receptorilor beta2-adrenergici afectează în mod diferențial hipertrofia și funcția cardiacă la șoarecii care supraexprimă Galphaq. Proc Natl Acad Sci US A, 96(11), 64006405.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., şi colab. (1999). Hipertrofie progresivă și insuficiență cardiacă la șoarecii transgenici cu receptori beta1-adrenergici. Proc Natl Acad Sci USA, 96(12), 7059-7064.

Iwase, M., Bishop, SP, Uechi, M., et al. (1996). Efecte adverse ale impulsiunii simpatice endogene cronice induse de supraexprimarea GS alfa cardiacă. Circ Res, 78(4), 517-524.

Communal, C., Singh, K., Sawyer, DB, et al. (1999). Efecte opuse ale receptorilor adrenergici p(1) și p(2) asupra apoptozei miocitelor cardiace: rolul unei proteine G sensibile la toxina pertussis. Circulation, 100(22), 2210-2212.

Fleckenstein, A., Janke, J., Doring, HJ, et al. (1974). Necroza fibrelor miocardice din cauza supraîncărcării intracelulare de Ca - un nou principiu în fiziopatologia cardiacă. Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab, 4, 563-580.

Danial, NN și Korsmeyer, SJ (2004). Moartea celulară: puncte critice de control. Cell, 116(2), 205-219.

Nakayama, H., Chen, X., Baines, CP, et al. (2007). Ca2+- și necroza cardiomiocitelor dependente de mitocondrii ca mediator primar al insuficienței cardiace. J Clin Invest, 117(9), 2431-2444.

Baines, CP, Kaiser, RA, Purcell, NH, et al. (2005). Pierderea ciclofilinei D dezvăluie un rol critic pentru tranziția permeabilității mitocondriale în moartea celulelor. Nature, 434(7033), 658-662.

Zhu, WZ, Wang, SQ, Chakir, K., și colab. (2003). Legătura stimulării p1-adrenergice cu moartea apoptotică a celulelor cardiace prin activarea independentă de protein kinaza A a Ca2+/calmodulin kinazei II. J Clin Invest, 111(5), 617-625.

Yang, Y., Zhu, WZ, Joiner, ML, și colab. (2006). Inhibarea calmodulin kinazei II protejează împotriva apoptozei celulelor miocardice in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(6), H3065-H3075.

Zhang, R., Khoo, MS, Wu, Y., și colab. (2005). Inhibarea calmodulin kinazei II protejează împotriva bolilor cardiace structurale. Nat Med, 11(4), 409-417.

Xiao, RP (2001). Semnalizarea p-adrenergică în inimă: cuplarea duală a receptorului p2-adrenergic la proteinele G(s) și G(i). Sci STKE, 104, RE15.

Zhu, WZ, Zheng, M., Koch, WJ, și colab. (2001). Modularea dublă a supraviețuirii celulare și a morții celulare prin semnalizarea p(2)-adrenergică în miocitele cardiace de șoarece adulți. Proc Natl Acad Sci USA, 98(4), 1607-1612.

Daaka, Y., Luttrell, LM și Lefkowitz, RJ (1997). Comutarea cuplării receptorului p1-adrenergic la diferite proteine G prin protein kinaza A. Nature, 390(6655), 88-91.

DeGeorge, BR, Jr., Gao, E., Boucher, M., şi colab. (2008). Inhibarea direcționată a semnalizării cardiomiocitelor Gi crește susceptibilitatea la moartea celulelor apoptotice ca răspuns la stresul ischemic. Circulation, 117(11), 1378-1387.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AM și colab. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor adrenergici beta1 și alfa2C și riscul de insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 347(15), 1135-1142.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism într-un motiv conservat al receptorului beta(1)-adrenergic modifică funcția cardiacă și răspunsul beta-blocant în insuficiența cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103(30), 11288-11293.

Koch, WJ, Rockman, HA, Samama, P., și colab. (1995). Funcția cardiacă la șoareci care supraexprimă kinaza receptorului p-adrenergic sau un inhibitor pARK. Science, 268(5215), 1350-1353.

Rockman, HA, Chien, KR, Choi, DJ și colab. (1998). Exprimarea unui inhibitor al receptorului p-adrenergic kinazei 1 previne dezvoltarea insuficienței miocardice la șoarecii țintiți de gene. Proc Natl Acad Sci USA, 95(12), 7000-7005.

Harding, VB, Jones, LR, Lefkowitz, RJ și colab. (2001). Inhibarea cardiacă beta ARK1 prelungește supraviețuirea și mărește terapia beta-blocante într-un model de șoarece de insuficiență cardiacă severă. Proc Natl Acad Sci USA, 98(10), 5809-5814.

Raake, PW, Vinge, LE, Gao, E., et al. (2008). Ablația receptorului kinazei 2 cuplate cu proteina G în miocitele cardiace înainte sau după infarctul miocardic previne insuficiența cardiacă. Circ Res.

Lowes, BD, Gilbert, EM, Abraham, WT și colab. (2002). Expresia genei miocardice în cardiomiopatia dilatată tratată cu agenți p-blocante. N Engl J Med, 346(18), 1357-1365.

Noma, T., Lemaire, A., Naga Prasad, SV, et al. (2007). Transactivarea receptorului p1-adrenergic mediată de p-arrestină a EGFR conferă cardioprotecție. J Clin Invest, 117(9), 2445-2458.

Wisler, JW, DeWire, SM, Whalen, EJ și colab. (2007). Un mecanism unic de acțiune p-blocante: carvedilolul stimulează semnalizarea p-arrestininei. Proc Natl Acad Sci USA, 104(42), 16657-16662.

Liggett, SB, Cresci, S., Kelly, RJ, et al. (2008). Un polimorfism GRK5 care inhibă semnalizarea receptorului p-adrenergic este protector în insuficiența cardiacă. Nat Med, 14(5), 510-517.

Barki-Harrington, L. și Rockman, HA (2003). Sentirea stresului cardiac. Nat Med, 9(1), 19-20.

Laser, M., Willey, CD, Jiang, W., și colab. (2000). Activarea integrinei și formarea complexului focal în hipertrofia cardiacă. J Biol Chem, 275(45), 35624-35630.

Dimichele, LA, Doherty, JT, Rojas, M., et al. (2006). Deleția kinazei de adeziune focală restricționată de miocite atenuează hipertrofia indusă de supraîncărcare de presiune. Circ Res, 99(6), 636-645.

Clemente, CF, Tornatore, TF, Theizen, TH, et al. (2007). Direcționarea kinazei de adeziune focală cu ARN interferent mic previne și inversează hipertrofia cardiacă indusă de sarcină la șoareci. Circ Res, 101(12), 1339-1348.

Lu, H., Fedak, PW, Dai, X., și colab. (2006). Expresia kinazei legate de integrină este crescută la hipertrofia cardiacă umană și induce hipertrofie la șoarecii transgenici. Circulation, 114(21), 2271-2279.

Hannigan, GE, Coles, JG și Dedhar, S. (2007). Kinaza legată de integrină în centrul contractilității, reparației și bolii cardiace. Circ Res, 100(10), 1408-1414.

Brancaccio, M., Fratta, L., Notte, A., et al. (2003). Melusina, o proteină care interacționează cu integrina beta1 specifică mușchilor, este necesară pentru a preveni insuficiența cardiacă ca răspuns la suprasolicitarea cronică a presiunii. Nat Med, 9(1), 68-75.

Zemlijic-Harpf, AE, Miller, JC, Henderson, SA, et al. (2007). Excizia specifică cardiacă-miocite a genei vinculinei perturbă joncțiunile celulare, provocând moarte subită sau cardiomiopatie dilatativă. Mol Cell Biol, 27(21), 7522-7537.

Ren, J., Avery, J., Zhao, H., și colab. (2007). Deficiența de integrină p3 favorizează hipertrofia și inflamația cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 42(2), 367-377.

Knoll, R., Hoshijima, M., Hoffman, HM, și colab. (2002). Mașinile cu senzori mecanici de întindere cardiacă implică un complex de disc Z care este defect într-un subset de cardiomiopatie dilatativă umană. Cell, 111(7), 943-955.

Granzier, HL și Labeit, S. (2004). Proteina gigantică titina: un jucător major în mecanica miocardică, semnalizare și boală. Circ Res, 94(3), 284-295.

Lammerding, J., Kamm, RD și Lee, RT (2004). Mecanotransducție în miocitele cardiace. Ann NY Acad Sci, 1015, 53-70.

Sadoshima, J., Xu, Y., Slayter, HS, et al. (1993). Eliberarea autocrină a angiotensinei II mediază hipertrofia indusă de întindere a miocitelor cardiace in vitro. Cell, 75(5), 977984.

Zou, Y., Akazawa, H., Qin, Y., și colab. (2004). Stresul mecanic activează receptorul angiotensinei II de tip 1 fără implicarea angiotensinei II. Nat Cell Biol, 6(6), 499-506.

Kim, NN, Villarreal, FJ, Printz, MP și colab. (1995). Efectele trofice ale angiotensinei II asupra miocitelor cardiace de șobolan neonatal sunt mediate de fibroblastele cardiace. Am J Physiol Endocrinol Metab, 269, E426-E437.

Woodcock, EA (2007). Rolurile adrenoceptorilor a1A- și a1B în inimă: perspective din studiile asupra șoarecilor modificați genetic. Clin Exp Pharmacol Physiol, 34(9), 884-888.

O'Connell, TD, Ishizaka, S., Nakamura, A., et al. (2003). Receptorii alfa(1A/C)- și alfa(1B)-adrenergici sunt necesari pentru hipertrofia cardiacă fiziologică la șoarecele cu dublu knockout. J Clin Invest, 111(11), 1783-1791.

O'Connell, TD, Swigart, PM, Rodrigo, MC și colab. (2006). Receptorii a1-adrenergici previn un răspuns cardiac dezadaptativ la suprasolicitarea presiunii. J Clin Invest, 116(4), 1005-1015.

Huang, Y., Wright, CD, Merkwan, CL, et al. (2007). O cale de semnalizare a supraviețuirii kinazei a1A-adrenergic-extracelular în miocitele cardiace. Circulation, 115(6), 763-772.

Paradis, P., Dali-Youcef, N., Paradis, FW, et al. (2000). Supraexprimarea receptorului angiotensinei II de tip 1 în cardiomiocite induce hipertrofie și remodelare cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97(2), 931-936.

Harada, K., Sugaya, T., Murakami, K., et al. (1999). Șoarecii knockout pentru receptorul angiotensinei II de tip 1A prezintă o remodelare a ventriculului stâng mai puțin și o supraviețuire îmbunătățită după infarctul miocardic. Circulation, 100(20), 2093-2099.

Granger, CB, McMurray, JJ, Yusuf, S., și colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul alternativ CHARM. Lancet, 362(9386), 772-776.

Salazar, NC, Chen, J. și Rockman, HA (2007). GPCR cardiace: semnalizarea GPCR în inimile sănătoase și în deficiență. Biochim Biophys Acta, 1768(4), 1006-1018.

Ito, H., Hirata, Y., Adachi, S., et al. (1993). Endotelina-1 este un factor autocrin/paracrin în mecanismele hipertrofiei induse de angiotensină II în cardiomiocitele de șobolan de cultură. J Clin Invest, 92(1), 398-403.

Ito, H., Hiroe, M., Hirata, Y., et al. (1994). Antagonistul receptorului de endotelină ETA blochează hipertrofia cardiacă provocată de suprasolicitarea hemodinamică. Circulation, 89(5), 2198-2203.

Kedzierski, RM, Grayburn, PA, Kisanuki, YY, et al. (2003). Șoarecii knockout al receptorului endotelinei A specifici cardiomiocitelor au funcție cardiacă normală și un răspuns hipertrofic nealterat la angiotensină II și izoproterenol. Mol Cell Biol, 23(22), 82268232.

Dorn, GW, II, & Force, T. (2005). Protein kinaza cascadă în reglarea hipertrofiei cardiace. J Clin Invest, 115(3), 527-537.

Offermanns, S., Zhao, LP, Gohla, A., și colab. (1998). Hipoplazia cardiomiocitelor embrionare și defecte cranio-faciale la șoarecii mutanți G alfa q/G alfa 11. EMBO J, 17(15), 4304-4312.

Adams, JW, Sakata, Y., Davis, MG și colab. (1998). Semnalizare Galphaq îmbunătățită: o cale comună mediază hipertrofia cardiacă și insuficiența cardiacă apoptotică. Proc Natl Acad Sci USA, 95(17), 10140-10145.

Sakata, Y., Hoit, BD, Liggett, SB, et al. (1998). Decompensarea hipertrofiei supraîncărcării presiunii la șoarecii care supraexprimă G alfa q. Circulation, 97(15), 1488-1495.

Akhter, SA, Luttrell, LM, Rockman, HA, et al. (1998). Direcționarea interfeței receptor-Gq pentru a inhiba hipertrofia miocardică a supraîncărcării presiunii in vivo. Science, 280(5363), 574-577.

Rogers, JH, Tamirisa, P., Kovacs, A., et al. (1999). RGS4 provoacă o mortalitate crescută și o hipertrofie cardiacă redusă ca răspuns la suprasolicitarea presiunii. J Clin Invest, 104(5), 567-576.

Wettschureck, N., Rutten, H., Zywietz, A., şi colab. (2001). Absența supraîncărcării de presiune a indus hipertrofia miocardică după inactivarea condiționată a Galphaq/Galpha11 în cardiomiocite. Nat Med, 7(11), 1236-1240.

Liggett, SB, Kelly, RJ, Parekh, RR și colab. (2007). Un polimorfism funcțional al genei Galphaq (GNAQ) este asociat cu o mortalitate accelerată în insuficiența cardiacă afro-americană. Hum Mol Genet, 16(22), 2740-2750.

Frey, UH, Lieb, W., Erdmann, J., și colab. (2008). Caracterizarea promotorului GNAQ și asocierea exprimării crescute a Gq cu hipertrofia cardiacă la om. Eur Heart J, 29(7), 888-897.

Kim, D., Jun, KS, Lee, SB și colab. (1997). Izoenzimele fosfolipazei C se cuplează selectiv cu receptorii neurotransmițători specifici. Nature, 389(6648), 290-293.

Li, Z., Jiang, H., Xie, W., și colab. (2000). Rolurile PGC-^2 și -p3 și P13Ky în transducția semnalului mediată de chimioatractant. Science, 287(5455), 1046-1049.

Wang, H., Oestreich, EA, Maekawa, N., și colab. (2005). Fosfolipaza C epsilon modulează contracția cardiacă dependentă de receptorul p-adrenergic și inhibă hipertrofia cardiacă. Circ Res, 97(12), 1305-1313.

Dorn, GW, II, Tepe, NM, Wu, G., și colab. (2000). Mecanisme de semnalizare afectată a receptorilor beta-adrenergici în hipertrofia cardiacă mediată de G(alfaq) și disfuncția ventriculară. Mol Pharmacol, 57(2), 278-287.

Bowling, N., Walsh, RA, Song, G. și colab. (1999). Creșterea activității protein kinazei C și a expresiei izoformelor sensibile la Ca2+ în inima umană în deficiență. Circulation, 99(3), 384-391.

Braz, JC, Gregory, K., Pathak, A., et al. (2004). PKC-alfa reglează contractilitatea cardiacă și înclinația către insuficiență cardiacă. Nat Med, 10(3), 248-254.

Hahn, HS, Marreez, Y., Odley, A., şi colab. (2003). Protein kinaza Ca reglează negativ funcția sistolică și diastolică în hipertrofia patologică. Circ Res, 93(11), 1111-1119.

Hambleton, M., Hahn, H., Pleger, ST, şi colab. (2006). Inhibarea pe bază de terapie farmacologică și genică a protein kinazei Ca/b îmbunătățește contractilitatea cardiacă și atenuează insuficiența cardiacă. Circulation, 114(6), 574-582.

Wakasaki, H., Koya, D., Schoen, FJ, și colab. (1997). Supraexprimarea țintită a izoformei protein kinazei C beta2 în miocard determină cardiomiopatie. Proc Natl Acad Sci USA, 94(17), 9320-9325.

Roman, BB, Geenen, DL, Leitges, M., et al. (2001). PKC-beta nu este necesar pentru hipertrofia cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280(5), H2264-H2270.

Chen, L., Hahn, H., Wu, G., şi colab. (2001). Acțiuni cardioprotectoare opuse și efecte hipertrofice paralele ale PKC delta și epsilon PKC.. Proc Natl Acad Sci USA, 98(20), 11114-11119.

Mochly-Rosen, D., Wu, G., Hahn, H., şi colab. (2000). Efectele cardiotrofice ale proteinei kinazei C epsilon: analiza prin modularea in vivo a translocației PKCepsilon. Circ Res, 86(11), 1173-1179.

Wu, G., Toyokawa, T., Hahn, H., şi colab. (2000). Epsilon protein kinaza C în hipertrofia miocardică patologică. Analiza prin expresia transgenică combinată a modificatorilor de translocare și Galphaq. J Biol Chem, 275(39), 29927-29930.

Harrison, BC, Kim, MS, van Rooij, E., și colab. (2006). Reglarea semnalizării stresului cardiac de către protein kinaza D1. Mol Cell Biol, 26(10), 3875-3888.

Fielitz, J., Kim, MS, Shelton, JM, şi colab. (2008). Necesarul proteinei kinazei D1 pentru remodelarea cardiacă patologică. Proc Natl Acad Sci USA, 105(8), 3059-3063.

Clerk, A., Cullingford, TE, Fuller, SJ, et al. (2007). Căi de semnalizare care mediază expresia genei miocitelor cardiace în răspunsurile fiziologice și la stres. J Cell Physiol, 212(2), 311-322.

Yamamoto, S., Yang, G., Zablocki, D., şi colab. (2003). Activarea Mst1 determină cardiomiopatie dilatată prin stimularea apoptozei fără hipertrofie compensatorie a miocitelor ventriculare. J Clin Invest, 111(10), 1463-1474.

Esposito, G., Prasad, SV, Rapacciuolo, A., et al. (2001). Supraexprimarea cardiacă a unui inhibitor G(q) blochează inducerea kinazei reglate de semnal extracelular și a activității kinazei c-Jun NH(2)-terminale în suprasolicitarea presiunii in vivo. Circulation, 103(10), 1453-1458.

Sanna, B., Bueno, OF, Dai, YS, et al. (2005). Interacțiunile directe și indirecte dintre calcineurină-NFAT și căile de semnalizare ale kinazei 1/2 reglate de semnal extracelular MEK1 reglează expresia genei cardiace și creșterea celulară. Mol Cell Biol, 25(3), 865-878.

Pages, G., Guerin, S., Grall, D., et al. (1999). Maturarea defectuoasă a timocitelor la șoarecii knockout p44 MAP kinaza (Erk 1). Science, 286(5443), 1374-1377.

Saba-El-Leil, MK, Vella, FD, Vernay, B., et al. (2003). O funcție esențială a proteinei kinazei Erk2 activată de mitogen în dezvoltarea trofoblastului de șoarece. EMBO Rep, 4(10), 964-968.

Nicol, RL, Frey, N., Pearson, G., și colab. (2001). MEK5 activat induce asamblarea în serie a sarcomerelor și hipertrofia cardiacă excentrică. EMBO J, 20(11), 2757-2767.

Wang, X., Merritt, AJ, Seyfried, J., și colab. (2005). Ștergerea direcționată a mek5 provoacă moartea embrionară timpurie și defecte ale căii de supraviețuire a celulei kinazei 5/factor de amplificare a miocitelor 5 reglate de semnal extracelular. Mol Cell Biol, 25(1), 336-345.

Wang, Y. (2007). Protein kinaza activată de mitogeni în dezvoltarea inimii și boli. Circulation, 116(12), 1413-1423.

Liang, Q., Bueno, OF, Wilkins, BJ și colab. (2003). c-Jun kinazele N-terminale (JNK) antagonizează creșterea cardiacă prin interacțiunea cu semnalizarea calcineurină-NFAT. EMBO J, 22(19), 5079-5089.

Izumiya, Y., Kim, S., Izumi, Y., și colab. (2003). Kinaza 1 de reglare a semnalului apoptozei joacă un rol esențial în hipertrofia și remodelarea cardiacă induse de angiotensină II. Circ Res, 93(9), 874-883.

Yamaguchi, O., Higuchi, Y., Hirotani, S., et al. (2003). Deleția țintită a kinazei 1 de reglare a semnalului apoptozei atenuează remodelarea ventriculară stângă. Proc Natl Acad Sci USA, 100(26), 15883-15888.

Balijepalli, RC, Foell, JD, Hall, DD și colab. (2006). Localizarea canalelor cardiace de Ca (2+) de tip L la un complex de semnalizare macromoleculară caveolar este necesară pentru reglarea p(2)-adrenergică. Proc Natl Acad Sci USA, 103(19), 7500-7505.

Wu, X., Zhang, T., Bossuyt, J., și colab. (2006). Semnalizarea Ca2+ perinucleară locală dependentă de InsP3 în cuplarea excitație-transcripție a miocitelor cardiace. J Clin Invest, 116(3), 675-682.

Molkentin, JD, Lu, JR, Antos, CL, et al. (1998). O cale transcripțională dependentă de calcineurină pentru hipertrofia cardiacă. Cell, 93(2), 215-228.

Haq, S., Choukroun, G., Lim, H., și colab. (2001). Activarea diferențială a căilor de transducție a semnalului în inimile umane cu hipertrofie față de insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 103(5), 670-677.

De Windt, LJ, Lim, HW, Taigen, T., și colab. (2000). Hipertrofia mediată de calcineurină protejează cardiomiocitele de apoptoză in vitro și in vivo: un model independent de apoptoză de insuficiență cardiacă dilatată. Circ Res, 86(3), 255-263.

Dorn, GW, II și Molkentin, JD (2004). Manipularea contractilității cardiace în insuficiența cardiacă: date de la șoareci și bărbați. Circulație, 109(2), 150-158.

Zou, Y., Hiroi, Y., Uozumi, H., et al. (2001). Calcineurina joacă un rol critic în dezvoltarea hipertrofiei cardiace induse de suprasolicitarea presiunii. Circulation, 104(1), 97-101.

Frey, N., Barrientos, T., Shelton, JM, et al. (2004). Șoarecii care nu au calsarcin-1 sunt sensibilizați la semnalizarea calcineurinei și prezintă cardiomiopatie accelerată ca răspuns la stresul biomecanic patologic. Nat Med, 10(12), 1336-1343.

de la Pompa, JL, Timmerman, LA, Takimoto, H., et al. (1998). Rolul factorului de transcripție NF-ATc în morfogeneza valvelor cardiace și a septului. Nature, 392(6672),

186.

Chang, CP, Neilson, JR, Bayle, JH, și colab. (2004). Un câmp de semnalizare NFAT miocardico-endocardică stă la baza morfogenezei valvei cardiace. Cell, 118(5), 649-663.

Bourajjaj, M., Armand, AS, da Costa Martins, PA, et al. (2008). NFATc2 este un mediator necesar al hipertrofiei cardiace și insuficienței cardiace dependente de calcineurină. J Biol Chem.

Wilkins, BJ, De Windt, LJ, Bueno, OF și colab. (2002). Întreruperea țintită a NFATc3, dar nu a NFATc4, dezvăluie un defect intrinsec în creșterea hipertrofică cardiacă mediată de calcineurină. Mol Cell Biol, 22(21), 7603-7613.

Rothermel, BA, Vega, RB și Williams, RS (2003). Rolul proteinelor modulatoare care interacționează cu calcineurina în semnalizarea calcineurinei. Trends Cardiovasc Med, 13(1), 15-21.

Yang, J., Rothermel, B., Vega, RB, și colab. (2000). Semnale independente controlează expresia proteinelor inhibitoare de calcineurină MCIP1 și MCIP2 în mușchii striați. Circ Res, 87(12), E61-E68.

van Rooij, E., Doevendans, PA, Crijns, HJ, et al. (2004). Supraexpresia MCIP1 suprimă remodelarea ventriculară stângă și susține funcția cardiacă după infarctul miocardic. Circ Res, 94(3), e18-e26.

Vega, RB, Rothermel, BA, Weinheimer, CJ și colab. (2003). Roluri duble ale proteinei modulatoare care interacționează cu calcineurina 1 în hipertrofia cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 100(2), 669-674.

Sanna, B., Brandt, EB, Kaiser, RA, et al. (2006). Proteinele 1 și 2 care interacționează cu calcineurină modulatoare funcționează ca facilitatori de calcineurină in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 103(19), 7327-7332.

Couchonnal, LF și Anderson, ME (2008). Rolul calmodulin kinazei II în fiziologia și boala miocardică. Fiziologie (Bethesda), 23, 151-159.

Passier, R., Zeng, H., Frey, N., și colab. (2000). Semnalizarea CaM kinazei induce hipertrofia cardiacă și activează factorul de transcripție MEF2 in vivo. J Clin Invest, 105(10), 1395-1406.

Colomer, JM, Mao, L., Rockman, HA, et al. (2003). Supraîncărcarea de presiune reglează selectiv protein kinaza II dependentă de Ca2+/calmodulină in vivo. Mol Endocrinol, 17(2),

192.

Zhang, T., Johnson, EN, Gu, Y., și colab. (2002). Izoforma nucleară dB specifică cardiacă a protein kinazei II dependente de Ca2+/calmodulină induce hipertrofie și cardiomiopatie dilatată asociată cu creșterea activității proteinei fosfatazei 2A. J Biol Chem, 277(2), 1261-1267.

Maier, LS, Zhang, T., Chen, L., și colab. (2003). Supraexpresia CaMKIIdeltaC transgenică modifică în mod unic manipularea miocitelor cardiace Ca2+: sarcină redusă de SR Ca2+ și eliberare activată de SR Ca2+. Circ Res, 92(8), 904-911.

Backs, J., Song, K., Bezprozvannaya, S., și colab. (2006). CaM kinaza Ii semnalează selectiv histon deacetilaza 4 în timpul hipertrofiei cardiomiocitelor. J Clin Invest, 116(7), 1853-1864.

Epstein, JA (2008). Favoare atrăgătoare pentru inimă. J Clin Invest, 118(3), 850-852.

Shikama, N., Lutz, W., Kretzschmar, R., şi colab. (2003). Funcția esențială a activității p300 acetiltransferazei în formarea inimii, plămânilor și intestinului subțire. EMBO J, 22(19), 5175-5185.

Yanazume, T., Hasegawa, K., Morimoto, T., et al. (2003). P300 cardiac este implicat în creșterea miocitelor cu insuficiență cardiacă decompensată. Mol Cell Biol, 23(10), 3593-3606.

Miyamoto, S., Kawamura, T., Morimoto, T., și colab. (2006). Activitatea histon-acetiltransferazei p300 este necesară pentru promovarea remodelării ventriculului stâng după infarct miocardic la șoarecii adulți in vivo. Circulation, 113(5), 679-690.

Li, HL, Liu, C., de Couto, G., et al. (2008). Curcumina previne și inversează hipertrofia cardiacă murină. J Clin Invest, 118(3), 879-893.

Trivedi, CM, Luo, Y., Yin, Z., şi colab. (2007). Hdac2 reglează răspunsul hipertrofic cardiac prin modularea activității Gsk3 b. Nat Med, 13(3), 324-331.

Zhang, CL, McKinsey, TA, Chang, S., și colab. (2002). Histone deacetilazele de clasa II acționează ca represori sensibili la semnal ai hipertrofiei cardiace. Cell, 110(4), 479-488.

Chang, S., McKinsey, TA, Zhang, CL, et al. (2004). Histone deacetilazele 5 și 9 guvernează capacitatea de răspuns a inimii la un subset de semnale de stres și joacă roluri redundante în dezvoltarea inimii. Mol Cell Biol, 24(19), 8467-8476.

McKinsey, TA și Olson, EN (2005). Către terapii transcripționale pentru inima în deficiență: ecrane chimice pentru modularea genelor. J Clin Invest, 115(3), 538-546.

Olson, EN, Backs, J. și McKinsey, TA (2006). Controlul hipertrofiei și insuficienței cardiace prin acetilarea/deacetilarea histonelor. Novartis Found Symp, 274, 3-12.

Kim, Y., Phan, D., van Rooij, E., et al. (2008). Factorul de transcripție MEF2D mediază remodelarea cardiacă dependentă de stres la șoareci. J Clin Invest, 118(1), 124-132.

Kook, H., Lepore, JJ, Gitler, AD, et al. (2003). Hipertrofia cardiacă și represiunea transcripțională dependentă de histon deacetilază mediată de proteina homeodo-principală atipică Hop. J Clin Invest, 112(6), 863-871.

Kee, HJ, Sohn, IS, Nam, KI și colab. (2006). Inhibarea deacetilării histonelor blochează hipertrofia cardiacă indusă de perfuzia de angiotensină II și bandarea aortică. Circulation, 113(1), 51-59.

Hsu, CP, Odewale, I., Alcendor, RR, et al. (2008). Sirt1 protejează inima de îmbătrânire și stres. J Biol Chem, 389(3), 221-231.

Alcendor, RR, Gao, S., Zhai, P., et al. (2007). Sirt1 reglează îmbătrânirea și rezistența la stresul oxidativ din inimă. Circ Res, 100(10), 1512-1521.

Vega, RB, Harrison, BC, Meadows, E., et al. (2004). Protein kinazele C și D mediază hipertrofia cardiacă dependentă de agonist prin exportul nuclear de histon deacetilază 5. Mol Cell Biol, 24(19), 8374-8385.

Song, K., Backs, J., McAnally, J., și colab. (2006). Coactivatorul transcripțional CAMTA2 stimulează creșterea cardiacă opunându-se histon deacetilazelor de clasa II. Cell, 125(3), 453466.

Crackower, MA, Oudit, GY, Kozieradzki, I., et al. (2002). Reglarea contractilității miocardice și a dimensiunii celulelor prin căi distincte de semnalizare PI3K-PTEN. Cell, 110(6), 737-749.

Patrucco, E., Notte, A., Barberis, L., et al. (2004). PI3Kgamma modulează răspunsul cardiac la suprasolicitarea cronică a presiunii prin efecte distincte dependente și independente de kinază. Cell, 118(3), 375-387.

Wullschleger, S., Loewith, R., & Hall, MN (2006). Semnalizarea TOR în creștere și metabolism. Cell, 124(3), 471-484.

McMullen, JR, Sherwood, MC, Tarnavski, O., et al. (2004). Inhibarea semnalizării mTOR cu rapamicina regresează hipertrofia cardiacă stabilită indusă de suprasolicitarea presiunii. Circulation, 109(24), 3050-3055.

Fingar, DC, Richardson, CJ, Tee, AR și colab. (2004). mTOR controlează progresia ciclului celular prin efectorii săi de creștere celulară S6K1 și 4E-BP1/factorul de inițiere a translației eucariote 4E. Mol Cell Biol, 24(1), 200-216.

McMullen, JR, Shioi, T., Zhang, L., et al. (2004). Deleția S6 kinazelor ribozomale nu atenuează hipertrofia cardiacă indusă de 3-kinaza de receptor al factorului de creștere 1 patologic, fiziologic sau asemănător insulinei. Mol Cell Biol, 24(14), 6231-6240.

Michael, A., Haq, S., Chen, X., și colab. (2004). Glicogen sintaza kinaza-3p reglează creșterea, homeostazia calciului și funcția diastolică a inimii. J Biol Chem, 279(20), 21383-21393.

Antos, CL, McKinsey, TA, Frey, N., et al. (2002). Glicogen sintaza-3 beta activat suprimă hipertrofia cardiacă in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 99(2), 907-912.

Mândru, CG (2004). Semnalizarea Ras, PI3-kinaza și mTOR în hipertrofia cardiacă. Cardiovasc Res, 63(3), 403-413.

Zhai, P., Gao, S., Holle, E., și colab. (2007). Glicogen sintaza kinaza-3a reduce creșterea cardiacă și hipertrofia cardiacă indusă de suprasolicitarea presiunii prin inhibarea kinazelor reglate de semnal extracelular. J Biol Chem, 282(45), 33181-33191.

Hirotani, S., Zhai, P., Tomita, H., et al. (2007). Inhibarea glicogen sintazei kinazei 3p în timpul insuficienței cardiace este protectoare. Circ Res, 101(11), 1164-1174.

Gordon, MD și Nusse, R. (2006). Semnalizarea Wnt: căi multiple, receptori multipli și factori de transcripție multipli. J Biol Chem, 281(32), 22429-22433.

Sugden, PH, Fuller, SJ, Weiss, SC și colab. (2008). Glicogen sintaza kinaza 3 (GSK3) în inimă: un punct de integrare în semnalizarea hipertrofică și o țintă terapeutică? O analiză critică. Br J Pharmacol, 153(suppl 1), S137-S153.

Zelarayan, L., Gehrke, C. și Bergmann, MW (2007). Rolul p-cateninei în remodelarea cardiacă adultă. Cell Cycle, 6(17), 2120-2126.

Baurand, A., Zelarayan, L., Betney, R., et al. (2007). Reglarea în jos a p-cateninei este necesară pentru remodelarea cardiacă adaptivă. Circ Res, 100(9), 1353-1362.

Skurk, C., Izumiya, Y., Maatz, H., și colab. (2005). Factorul de transcripție FOXO3a reglează dimensiunea miocitelor cardiace în aval de semnalizarea AKT. J Biol Chem, 280(21), 2081420823.

Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A., et al. (2004). Factorii de transcripție Foxo induc ubiquitin ligaza atrogin-1 legate de atrofie și provoacă atrofia mușchilor scheletici. Cell, 117(3), 399-412.

Li, HH, Willis, MS, Lockyer, P., și colab. (2007). Atrogin-1 inhibă hipertrofia cardiacă dependentă de Akt la șoareci prin coactivarea dependentă de ubiquitină a proteinelor Forkhead. J Clin Invest, 117(11), 3211-3223.

Li, HH, Kedar, V., Zhang, C., și colab. (2004). Atrogin-1/atrofie musculară F-box inhibă hipertrofia cardiacă dependentă de calcineurină prin participarea la un complex SCF ubiquitin ligază. J Clin Invest, 114(8), 1058-1071.

Lemmens, K., Doggen, K. și De Keulenaer, GW (2007). Rolul semnalizării neuregulin-1/ErbB în fiziologia și boala cardiovasculară: implicații pentru terapia insuficienței cardiace. Circulation, 116(8), 954-960.

Gschwind, A., Zwick, E., Prenzel, N., şi colab. (2001). Rețele de comunicare celulară: transactivarea receptorului factorului de creștere epidermic ca paradigmă pentru transmiterea semnalului interreceptor. Oncogene, 20(13), 1594-1600.

Lemmens, K., Segers, VF, Demolder, M., et al. (2006). Rolul semnalizării neuregulin-1/ErbB2 în dialogul endoteliu-cardiomiocite. J Biol Chem, 281(28), 19469-19477.

Rohrbach, S., Yan, X., Weinberg, EO, și colab. (1999). Neuregulin în hipertrofia cardiacă la șobolani cu stenoză aortică. Expresia diferențială a receptorilor erbB2 și erbB4. Circulation, 100(4), 407-412.

Ozcelik, C., Erdmann, B., Pilz, B., și colab. (2002). Mutația condiționată a receptorului ErbB2 (HER2) din cardiomiocite duce la cardiomiopatie dilatată. Proc Natl Acad Sci USA, 99(13), 8880-8885.

Crone, SA, Zhao, YY, Fan, L., et al. (2002). ErbB2 este esențială în prevenirea cardiomiopatiei dilatative. Nat Med, 8(5), 459-465.

Liu, X., Gu, X., Li, Z., şi colab. (2006). Activarea Neuregulin-1/erbB îmbunătățește funcția cardiacă și supraviețuirea în modelele de cardiomiopatie ischemică, dilatativă și virală. J Am Coll Cardiol, 48(7), 1438-1447.

Slamon, DJ, Leyland-Jones, B., Shak, S., et al. (2001). Utilizarea chimioterapiei plus un anticorp monoclonal împotriva HER2 pentru cancerul de sân metastatic care supraexprimă HER2. N Engl J Med, 344(11), 783-792.

Xiao, H. și Zhang, YY (2008). Înțelegerea rolului transformării semnalizării factorului de creștere-p în inimă: prezentare generală a studiilor care utilizează modele genetice de șoarece. Clin Exp Pharmacol Physiol, 35(3), 335-341.

Nakajima, H., Nakajima, HO, Salcher, O., et al. (2000). Fibroza atrială, dar nu ventriculară la șoareci care exprimă o transgenă mutantă a factorului de creștere transformator-b(1) în inimă. Circ Res, 86(5), 571-579.

Schultz, JJ, Witt, SA, Glascock, BJ și colab. (2002). TGF-p1 mediază creșterea hipertrofică a cardiomiocitelor indusă de angiotensina II. J Clin Invest, 109(6), 787-796.

Derynck, R. și Zhang, YE (2003). Căi dependente de Smad și independente de Smad în semnalizarea familiei TGF-p. Nature, 425(6958), 577-584.

Zhang, D., Gaussin, V., Taffet, GE, et al. (2000). TAK1 este activat în miocard după suprasolicitarea de presiune și este suficient pentru a provoca insuficiență cardiacă la șoarecii transgenici. Nat Med, 6(5), 556-563.

Wang, J., Xu, N., Feng, X., și colab. (2005). Întreruperea țintită a Smad4 în cardiomiocite are ca rezultat hipertrofie cardiacă și insuficiență cardiacă. Circ Res, 97(8), 821-828.

Xu, J., Kimball, TR, Lorenz, JN, et al. (2006). GDF15/MIC-1 funcționează ca un factor protector și antihipertrofic eliberat din miocard în asociere cu activarea proteinei SMAD. Circ Res, 98(3), 342-350.

Clerk, A. și Sugden, PH (2006). Ras: stresul și încordarea. J Mol Cell Cardiol, 41(4), 595-600.

Brown, JH, Del Re, DP și Sussman, MA (2006). Sala faimei Rac și Rho: un deceniu de hit-uri de semnalizare hipertrofică. Circ Res, 98(6), 730-742.

Sah, VP, Minamisawa, S., Tam, SP, și colab. (1999). Supraexprimarea RhoA specifică cardiacă are ca rezultat disfuncția ganglionului sinusal și atrioventricular și insuficiența contractilă. J Clin Invest, 103(12), 1627-1634.

Kontaridis, MI, Yang, W., Bence, KK, et al. (2008). Deleția Ptpn11 (Shp2) în cardiomiocite provoacă cardiomiopatie dilatată prin efectele asupra căilor de semnalizare a kinazei reglate de semnal extracelular/protein kinazei activate de mitogen și RhoA. Circulaţie, 117, 1423-1435.

Zhang, YM, Bo, J., Taffet, GE, et al. (2006). Ștergerea direcționată a ROCK1 protejează inima împotriva suprasolicitarii presiunii prin inhibarea fibrozei reactive. FASEB J, 20(7), 916-925.

Satoh, M., Ogita, H., Takeshita, K., et al. (2006). Cerința Rac1 în dezvoltarea hipertrofiei cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 103(19), 7432-7437.

Harris, IS, Zhang, S., Treskov, I., și colab. (2004). Raf-1 kinaza este necesară pentru hipertrofia cardiacă și supraviețuirea cardiomiocitelor ca răspuns la suprasolicitarea presiunii. Circulation, 110(6), 718-723.

Yamaguchi, O., Watanabe, T., Nishida, K., et al. (2004). Perturbarea specifică cardiacă a genei c-raf-1 induce disfuncție cardiacă și apoptoză. J Clin Invest, 114(7), 937-943.

Miyamoto, MI, del Monte, F., Schmidt, U., et al. (2000). Transferul de gene adenovirale al SERCA2a îmbunătățește funcția ventriculară stângă la șobolanii cu bandă aortică în tranziție la insuficiența cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97(2), 793-798.

Sack, DW, Cooper, G. și Harrison, CE (1977). Rolul ionilor de Ca++ în miocardul hipertrofiat. Basic Res Cardiol, 72(2-3), 268-273.

Fowler, MB și Bristow, MR (1985). Motivația medicamentelor blocante beta-adrenergice în cardiomiopatie. Am J Cardiol, 55(10), 120D-124D.

Gwathmey, JK, Copelas, L., MacKinnon, R., et al. (1987). Manipularea anormală a calciului intracelular în miocard de la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Circ Res, 61(1), 70-76.

Nagai, R., Zarain-Herzberg, A., Brandl, C., et al. (1989). Reglarea exprimării ARNm a Ca2+-ATPazei și fosfolambanului miocardic ca răspuns la supraîncărcarea de presiune și hormonul tiroidian. Proc Natl Acad Sci USA, 86(8), 2966-2970.

Levy, S., Sutton, G., Ng, PC, et al. (2007). Secvența genomului diploid a unui om individual. PLoS Biol, 5(10), e254.

Wheeler, DA, Srinivasan, M., Egholm, M., et al. (2008). Genomul complet al unui individ prin secvențierea ADN-ului masiv paralelă. Nature, 452(7189), 872-876.

29

Abrevieri utilizate în acest capitol

CH 2

Baza moleculară a insuficienței cardiace

Abrevieri utilizate în acest capitol—continuare

CH 2

Baza moleculară a insuficienței cardiace

CAPITOLUL 3

Baza celulară pentru insuficiența cardiacă

Kenneth B. Margulies și Steven R. Houser

Insuficiența cardiacă congestivă (ICC) este un sindrom caracterizat prin deteriorarea funcției pompei cardiace. Alterările progresive ale proceselor care reglează contractilitatea miocitelor unice ventriculare sunt considerate a fi contribuitorii importanți la această degenerare a pompei (vezi capitolul 2). Acele descoperiri care ne-au îmbunătățit înțelegerea electrofiziologiei anormale, cuplarea excitației-contracției, manipularea Ca2+ și proteinele contractile în legătură cu deteriorarea contractilității miocitelor ventriculare în inima care defectează sunt subiectul acestui capitol.

CARACTERISTICA ELECTROMECANICA

ANOMALITĂȚI ALE MIOCITĂRILOR DEFUSANTE

Prelungirea duratei potențialului de acțiune, o capacitate de generare a forței deprimate și ratele de contracție și relaxare încetinite sunt schimbările funcționale caracteristice ale inimii umane defectuoase. Anomaliile potențialului de acțiune determină prelungirea electrocardiogramei de suprafață (sindromul QT lung dobândit),1 care face inima predispusă la aritmii și contribuie la moarte subită.2 Anomaliile mecanice ale inimii în deficiență contribuie la performanța sa slabă a pompei și îi limitează capacitatea de a crește funcția în timpul activităților zilnice de rutină.

Bazele celulare și moleculare ale anomaliilor electromecanice CHF au fost studiate atât în țesuturi și celule umane, cât și în modele animale de boli umane. Animalul poate fi chiar crescut, ceea ce ar ajuta inima să mențină funcția pompei în fața cerințelor hemodinamice

crescute. Pe măsură ce injuria cardiacă devine mai severă, sunt induse ICC cu dilatarea VS (LV) și deteriorarea performanței pompei, mușchilor și miocitelor. Factorii care precipită tranziția de la miocitul compensat la cel deprimat și funcția de pompă sunt discutați mai târziu, la fel și acele probleme care sunt încă nerezolvate și merită un studiu suplimentar.

Funcția cardiacă in vivo versus contractilitatea mușchilor și miocitelor in vitro

În ICC, inima dilatată are o fracție de ejecție redusă și ejectează sângele lent. Aceste tulburări sunt semne ale încărcării hemodinamice semnificativ crescute (stresul sistolic al peretelui). În aceste condiții, inima care defectează se luptă să mențină tensiunea arterială și debitul cardiac. Studiile clinice au documentat că stresul sistolic al peretelui este crescut în inima în deficiență și este un predictor puternic al severității insuficienței cardiace. Acest parametru este, de asemenea, invers legat de rezultatul clinic.5-0 Aceste date clinice arată că miocitele care înconjoară ventriculul defectuos trebuie să dezvolte o forță mare (stresul peretelui sistolic crescut patologic) pentru a produce ejecție. Activarea persistentă a cascadelor de semnalizare simpatică și renină-angiotensină este necesară pentru a susține această funcție contractilă.7,8 Este imperativ să se țină seama de faptul că studiile in vitro efectuate cu mușchi sau miocite îndepărtate din inimi în deficiență (modele umane sau animale) au fost efectuate în mare măsură în absența mediului inotrop alterat al inimii în deficiență. După cum discutăm mai târziu, atunci când au fost studiate în aceste condiții, mulți cercetători au descoperit că proprietățile contractile bazale ale inimii sunt deprimate.9,10 În mod colectiv, aceste studii arată că funcția slabă de pompare a inimii care defectează rezultă din doi factori, condiții de încărcare excesivă (stresul sistolic al peretelui) și defecte inerente în contractilitatea miocitelor. Remedierea acestor anomalii structurale și funcționale a fost o provocare terapeutică majoră.

ICC are multe cauze diferite și totuși modificările caracteristicilor funcționale ale mușchiului inimii sunt surprinzător

consistent. Încetinirea ratelor de contracție și relaxare și prelungirea duratei potențialului de acțiune au fost în mod constant primele modificări observate în stadiile incipiente ale CHF.11-12. Producția de forță redusă și amploarea scurtării și scăderi mai degrabă decât creșteri ale contractilității pe măsură ce ritmul cardiac crește (relații pozitive versus negative forță-frecvență) sunt observate în ICC mai avansate.13.

O constatare importantă a multor studii in vitro este că miocitele umane care nu eșuează și care eșuează au caracteristici contractile asemănătoare la sarcini de lucru scăzute (viteze de stimulare lentă, Ca2+ scăzut în baie, absența stimulării catecolaminelor).13 Forța dezvoltată de vârf (sau scurtarea) nu este semnificativ diferită în mușchii care nu eșuează față de cei care eșuează ale ventriculului stâng uman sau stimulați la frecvența mea <30/frecvența lentă. ratele de dezvoltare a forței (mușchi) sau de scurtare (miocite) sunt doar puțin mai lente decât în mod normal la mușchii cu defecțiuni. Modificările frecvenței cardiace, afluxul de Ca2+ sau expunerea la catecolamine scot în evidență diferențe semnificative între

miocardul și miocitele care nu suferă defecțiuni și cele care se defectează. Creșterea ratei de stimulare în intervalul fiziologic determină creșterea contractilității în miocitele nedefectuoase (forță-frecvență pozitivă), dar face ca contractilitatea să scadă (sau rămâne constantă) în miocitele HF (relație forță-frecvență negativă). Prin urmare, la frecvența cardiacă fiziologică, contractilitatea inimii care defectează este deprimată.

Efectele de amplificare a contractilelor ale agoniştilor mari de [Ca2+] şi P-adrenergici sunt, de asemenea, reduse în mod semnificativ în miocitele care au eşuat. Dacă o alterare celulară și moleculară contribuie la fenotipul contractil CHF, ea trebuie să contribuie la aceste modificări contractile prototipice.

CAUZE DEPENDENTE DE CALCIUL

DE DISFUNCȚIE ELECTROMECANICĂ ÎN INIMA DUPĂ

Morgan și colegii săi au fost primii care au observat modificări ale tranzitoriului de Ca2+ al mușchiului ventricular uman defect. S-au observat modificări destul de consistente în manipularea Ca2+ în studiile care au folosit modelul de ICC pentru animale mari și mici și în mușchii și miocite ale inimii umane, așa cum a fost revizuit anterior în Houser și colab.9,10.

După cum sa menționat anterior, creșterea ratei de bătaie a miocitelor ventriculare umane normale determină o creștere a dimensiunii tranzitoriului de Ca2+ și a forței de contracție (relație forță-frecvență pozitivă). La miocitele cu hipertrofie ușoară până la moderată fără ICC, vârful de Ca2+ sistolic este normal în starea bazală și devine deprimat doar atunci când sunt impuse condiții care cresc încărcarea celulară cu Ca2+ (ritmuri mai rapide, băi mari [Ca2+] sau expunere la catecolamine). Pe măsură ce severitatea stimulului hipertrofic incitator crește și funcția ventriculară începe să se schimbe, anomaliile tranzitorii și contractile de Ca2+ se găsesc la rate progresiv mai lente de stimulare și în baia normală [Ca2+]. Când ICC este severă, cum ar fi în stadiul terminal al insuficienței cardiace umane, vârful de Ca2+ sistolic și forța (sau scurtarea) sunt ambele aproape de normal doar la rate de stimulare foarte lente. Pe măsură ce frecvența bătăilor este crescută, fie nu există nicio modificare, fie o scădere a vârfului de Ca2+ sistolic și a forței de contracție (relație negativă de frecvență a forței) în inima în deficiență.15,16 În plus, pe măsură ce CHF progresează, există o creștere asociată a Ca2+ diastolic cu creșterea frecvenței cardiace. Modificările în manipularea Ca2+ sunt, de asemenea, probabil implicate în mod critic în aritmii,7,17 tulburări metabolice și activarea căilor de moarte celulară18-21 și hipertrofie22 care se dezvoltă în acest timp. Această ipoteză este susținută puternic și de studiile pe modele animale care arată că trecerea de la hipertrofia compensată la ICC coincide cu momentul în care miocitele își pierd pentru prima dată capacitatea de a menține în mod normal nivelurile fiziologice de Ca2+ sistolic și diastolic.23

Bazele celulare și moleculare ale homeostazei modificate de Ca2+ a miocitelor cardiace care nu au fost studiate au fost studiate în detaliu. Studiile efectuate în ultimul deceniu arată că schimbările în abundența și starea de reglare (fosforilare, nitrozilare etc.) a proteinelor

critice de reglare a Ca2+ sunt în mare parte responsabile pentru reglarea anormală a Ca2+.24

În miocitele normale, tranzitoriul Ca2+ sistolic (creșterea [Ca2+] citosolic) determină viteza și magnitudinea contracției. Tranzitoriul de Ca2+ este derivat din două surse: influxul de Ca2+ prin canalele de Ca2+ de tip L și eliberarea de Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic (SR). Canalele de Ca2+ de tip L din tubii transversali sunt activate în timpul porțiunii timpurii a potențialului de acțiune cardiacă. Ca2+ intră în miocite prin aceste canale și se acumulează în spații de limitare a difuziei între tubii T și SR joncțională. Ca2+ în acest spațiu se leagă de fața citoplasmatică a canalului de eliberare a Ca2+ (receptorul de rianodină, RyR), determinând deschiderea acestuia. Ca2+ se deplasează apoi din SR în citoplasmă. În mod colectiv, aceste procese cresc Ca2+ citoplasmatic și activează contracția. Tranzitoriul Ca2+ se termină atunci când canalele de intrare și eliberare a Ca2+ se închid și efluxul de Ca2+ (schimb Na/Ca2+) și recaptarea SR de către ATPaza SR Ca2+ (SERCA2) restabilește condițiile de echilibru. Amplitudinea și durata tranzitoriului de Ca2+ este reglată pentru a modula rata, magnitudinea și durata contracției. Eliberarea SR Ca2+ este indusă și gradată de influxul de Ca2+ prin canalele de Ca2+ de tip L.25 Mărimea eliberării SR Ca2+ este determinată și de cantitatea de Ca2+ stocată în SR.26,27 Modificări ale abundenței sau activității (prin fosforilare anormală) a oricăruia sau a tuturor acestor proteine Ca2+ în eșecul inimii. (Figura 3-1). Cele mai multe studii arată că cantitatea de Ca2+ eliberată din SR a miocitelor umane (și majoritatea modelelor animale) eșuate este mai mică decât în mod normal și că această diferență este accentuată la frecvența cardiacă rapidă27,28. Bazele moleculare ale tranzitoriului anormal de Ca2+ sunt discutate în continuare.

Canal Ca2+ de tip L

Canalul Ca2+ de tip L se deschide atunci când potențialul de membrană se depolarizează în timpul creșterii potențialului de acțiune cardiacă. Influxul ulterior de Ca2+ (ICaL) contribuie la faza de platou a potențialului de acțiune, crește direct [Ca2+] citoplasmatic și induce eliberarea SR Ca2+29 (vezi Figura 3-1). Influxul de Ca2+ prin intermediul curentului de Ca2+ de tip L este, de asemenea, o sursă importantă de Ca2+ pentru a menține și modifica cantitatea de Ca2+ stocată în SR.30 Reducerea numărului acestor canale de Ca2+, localizarea anormală sau activitatea anormală ar putea explica multe aspecte ale homeostaziei perturbate de Ca2+ în ICC. Densitatea redusă de Ica.L31, inactivarea lentă32 și reglarea P-adrenergică redusă33 au fost raportate toate pe modelele animale, dar aceste modificări nu au fost observate în mod constant la miocite umane care nu au suferit34. densitatea canalului de Ca2+ de tip L este redusă în miocitele umane eșuate, dar curentul de Ca2+ este menținut prin fosforilarea crescută a canalelor mediată de PKA, care le mărește activitatea.36 Deoarece canalele sunt în mare parte fosforilate în starea bazală, agoniștii simpatici au avut o capacitate mică de a crește curentul în continuare. Prin urmare, efectele adrenergice tocite asupra contractilității miocitelor sunt susceptibile de a implica un eșec de a crește afluxul de Ca2+ și de a crește încărcarea SR Ca2+. Aceste idei sunt susținute de experimente de

FIGURA 3-1 Panoul superior ilustrează diferențele în forma de undă a potențialului de acțiune (AP) și a Ca2+ [Ca2+]j liber citosol între miocitele ventriculare umane normale (N) și care nu (CHF). Panourile inferioare descriu potențialele modificări subcelulare ale ICC care provoacă [Ca2+] anormale; tranzitorii. Nivelul de gri reprezintă [Ca2+];. În diastolă [Ca2+]; este similară în miocitele N și CHF. Cu toate acestea, încărcarea SR Ca2+ (reprezentată de nivelul de albastru din SR) este mai mică în miocitul eșuat. De asemenea, rețineți diferența în densitatea și locația proteinelor reglatoare Ca2+ în miocitele N față de CHF. Vârful sistolic [Ca2+]; în timpul fazei timpurii de platou AP este mai scăzută decât în mod normal în miocitul eșuat, deoarece eliberarea SR Ca2+ este mai mică și efluxul de Ca2+ prin modul înainte NCX este mai mare decât în mod normal. Eliberarea SR Ca2+ este, de asemenea, redusă în miocitul eșuat din cauza cuplării EC defectuoase. În timpul fazei târzii a platoului AP [Ca2+]; este mai mare decât în mod normal în miocitul eșuat, deoarece durata prelungită a AP promovează NCX în modul invers (influx de Ca2+), iar absorbția SR este mai lentă decât în mod normal. Repolarizarea potențialului de membrană este necesară pentru recuperarea completă a Ca2+ diastolic în miocitele defectuoase. Consultați textul pentru discuții suplimentare.

altele în care probabilitatea deschisă a canalelor unice de Ca2+ de la miocite ventriculare umane eșuate s-a dovedit a fi crescută, în concordanță cu fosforilarea crescută.37 Este, de asemenea, important de reținut faptul că majoritatea studiilor de ICaL în miocite defectuoase au fost efectuate la rate lente de stimulare unde diferențele în proprietățile de inactivare nu ar avea un impact asupra homeostaziei Ca2+. Un studiu a arătat că ICa L scade mai mult în eșec decât în miocitele normale atunci când frecvența de bătaie este crescută.38 Aceste rezultate sugerează, de asemenea, că reducerea legată de rata a ICaL poate fi o componentă importantă a reglajului perturbat dependent de frecvență a contractilității în CHF.

Întrebările importante cu privire la ICaL în insuficiența cardiacă care încă trebuie rezolvate includ (1) dacă reglarea mediată de CaMKII a canalelor de Ca2+ este sau nu modificată în CHF uman, (2) dacă restabilirea influxului de Ca2+ în CHF îmbunătățește funcția pompei sau induce moartea celulelor prin promovarea supraîncărcării SR Ca2+ și disfuncția exacerbată a pompei, (3) dacă canalele de tipul L2+ sunt ținte adecvate ale joncțiunii de tip L. T-tubuli unde are loc cuplarea EC și (4) dacă modificările afluxului de Ca2+ sunt implicate în semnalizarea hipertrofică anormală și remodelarea structurală.

Anomaliile în eliberarea declanșată de Ca2+ din SR pot contribui la defecte de contractilitate și aritmii în insuficiența cardiacă. Influxul de Ca2+ prin canalul Ca2+ de tip L în timpul porțiunilor timpurii ale potențialului de acțiune este acum cunoscut a fi declanșatorul exclusiv pentru eliberarea de Ca2+ din SR prin activarea canalului de eliberare de Ca2+ (receptorul de rianodină, RyR). „câștig”).40 Această semnalizare defectuoasă poate fi

salvată în miocitele hipertrofiate, dar fără eșec, prin expunerea la |3-agoniști. Aceste studii susțin ideea că dimensiunea redusă a tranzitoriului de Ca2+ în miocitele de șobolan eșuate rezultă dintr-o scădere a eliberării fracționale de SR Ca2+, mai degrabă decât dintr-o reducere a încărcării SR Ca2+, așa cum s-a observat în miocitele ventriculare umane eșuate. eliberarea declanșată de Ca2+ din SR este redusă în miocitele umane defectuoase, deoarece rezervele de Ca2+ SR sunt epuizate mai degrabă decât pentru că cuplarea EC este deranjată.43 În plus, un defect fix în „câștig” de cuplare EC nu explică în mod adecvat faptul că tranzitorii de Ca2+ sunt similari în normal și miocitele umane care defectează devin diferite atunci când frecvența cardiacă crește semnificativ doar la ritmul lent crește semnificativ. O scădere dependentă de frecvență a ICaL și o încărcare redusă de SR Ca2+ contribuie mai probabil la reducerea asociată a eliberării de SR Ca2+ în miocitele umane deficiente la frecvența cardiacă relevantă fiziologic.38

Pieske și colab.28 au arătat că relația forță-frecvență aplatizată (sau negativă) a miocitelor ventriculare umane defectuoase rezultă din faptul că încărcarea SR Ca2+ nu crește în mod normal odată cu rata de stimulare.26 Acești autori sugerează că eliberarea SR Ca2+ scade la rate mai mari de stimulare în miocardul eșuat, deoarece creșterea mai mică decât cea normală a refracției dependente de frecvența SREC2+ nu poate compensa. Aceste descoperiri sugerează că încărcarea anormală a SR Ca2+ și modificările eficacității ICa L ca declanșator al eliberării SR Ca sunt implicate central în contractilitatea scăzută a miocitelor umane eșuate.28 De la publicarea acestui studiu, o serie de altele au arătat că scăderea încărcării SR Ca2+ este o caracteristică centrală a manipulării perturbate de Ca2+ în CHF.10'24.

Receptorul de Rianodină

Deschiderea RyR indusă de Ca2+ permite ca Ca2+ să fie eliberat din SR cu fiecare bătaie a inimii. Laboratorul Marks a fost pionier în ideea că funcția anormală a RyR este implicată în dereglarea Ca2+ în insuficiența cardiacă umană.44 Acest laborator a publicat pe larg ideea că hiperfosforilarea RyR mediată de PKA la serina 2808 crește deschiderea canalului indusă de Ca2+, inducând astfel ceea ce a fost numit scurgere SR Ca2+. Ideea că RyR se comportă anormal în ICC și poate produce o scurgere diastolică de SR Ca2+ a fost studiată pe larg de un număr de grupuri.45-47 În timp ce majoritatea nu au putut confirma un rol exclusiv pentru fosforilarea mediată de PKA,48 majoritatea au arătat disfuncția RyR în ICC și o serie de studii au furnizat dovezi noi ale fosforilării CaMKII. Serina 2814 este critică pentru disfuncția RyR.49 Probleme importante nerezolvate sunt factorii precisi care cauzează disfuncția RyR în ICC, rolul specific al acestor modificări funcționale RyR în anomaliile contractile și rolul dereglării RyR în aritmii.

Reticulul Sarcoplasmatic

Dimensiunea mică și rata de dezintegrare lentă a tranzitoriului de Ca2+ în inima în deficiență este probabil să implice transportul încetinit de Ca2+ de către SERCA2. Această idee a fost examinată în numeroase studii. ARNm, proteina și funcția SERCA (în preparatele veziculare) au fost măsurate în multe modele de hipertrofie și insuficiență și în probe de

țesut din inimi umane care suferă de defecțiuni (Tabelul 3-1). Cele mai multe dintre aceste studii au arătat că ARNm-ul și/sau proteina SERCA sunt reduse în inima umană în stadiu terminal. Cu toate acestea, puținele studii care nu au reușit să observe abundența redusă a proteinei SERCA sau ratele de absorbție a Ca^{2+} în inimile umane defectuoase[50-51] sugerează că tulburările observate în mod obișnuit în manipularea Ca^{2+} celulară în miocitele umane nu sunt întotdeauna cauzate de o reducere a abundenței proteinei SERCA. În acest sens, activitatea proteinei SERCA este inhibată de o proteină asociată, fosfolamban (PLN). Când PLN este fosforilat (în primul rând prin căi mediate de PKA), se disociază de SERCA și inhibarea asociată este eliberată. Creșterile stoichiometriei PLN/SERCA sau fosforilarea redusă a PLN ar putea provoca ambele transport deranjant al SR Ca^{2+} fără a implica o modificare a abundenței SERCA. Există susținere în literatură pentru ambele posibilități.[52] Acestea sunt aspecte importante în lumina studiilor in vitro care arată că contractilitatea miocitelor umane care eșuează este îmbunătățită atunci când expresia SERCA este crescută și că insuficiența cardiacă la șoarecii transgenici (MLP-/-) poate fi prevenită prin eliminarea expresiei PLN și prin urmare creșterea funcției SERCA.[40] Aceste rezultate pot fi o țintă importantă în SERCA. Cele mai multe studii au descoperit că rata de absorbție a SR Ca^{2+} este încetinită în insuficiența cardiacă și acest lucru poate duce la creșterea Ca^{2+} diastolică (disfuncție diastolică) și la reducerea stocării SR Ca^{2+} (performanță sistolică redusă). Prin urmare, îmbunătățirea absorbției SR Ca^{2+} ar putea normaliza anomaliile anormale ale Ca^{2+} diastolice și sistolice. Un studiu clinic în curs de desfășurare[53] în care expresia SERCA2 este crescută în inima în deficiență prin terapia genică ar trebui să testeze direct această idee.

Ideea că funcția SR deprimată și stocarea redusă a SR Ca^{2+} este legată de decompensarea cardiacă este susținută de studiile pe animale care arată că creșterea expresiei SERCA (cu tehnici de infecție adenovirală) îmbunătățește funcția inimilor de șobolan hipertrofiate sau senescente[54,55] și probabil întârzie apariția ICC (vezi capitolul 50). Această ipoteză este susținută și de observațiile recente la șoarecii MLP-/- modificați genetic care dezvoltă CHF.[4] Când acești șoareci sunt încrucișați fie cu șoarecele knockout fosfolamban (PLN-/-), fie cu un șoarece p-ARK-CT, în care reglarea descendentă a semnalizării P-adrenergice este eliminată, fenotipul CHF nu se dezvoltă în timpul normal PLB-5-7. Inimile de șoarece P-ARK-CT și inimile de șobolan infectate cu SERCA își provoacă efectele fiziologice prin intermediul diferitelor proteine de reglare a Ca^{2+}. Cu toate acestea, toate au o funcție SR îmbunătățită și o contractilitate îmbunătățită ca caracteristici fenotipice comune. Aceste studii sugerează că o incapacitate a SR de a lua

ridicarea și depozitarea Ca^{2+} este un factor critic în inducerea și progresia insuficienței cardiace.

Fosfolamban

PLN este o proteină SR care se asociază cu SERCA51 și inhibă rata de transport a Ca2+. Fosforilarea PLN fie de către protein kinaza A la serină 10, fie de la protein kinaza dependentă de Ca2+-calmodulină la treonina 1758 determină disocierea PLN de SERCA și efectul său inhibitor este îndepărtat. Transportul îmbunătățit al SR Ca2+ crește rata de dezintegrare a tranzitoriului Ca2+ și cantitatea de Ca2+ stocată în SR. Aceste efecte sunt implicate central în creșterea funcției cardiace necesare pentru a susține exercițiile aerobe și alte activități fiziologice

care necesită o creștere a debitului cardiac. Modificările fie ale abundenței PLN23, fie ale stoichiometriei PLN/SERCA,59 au redus fosforilarea bazală a PLN60, fie o capacitate redusă de semnalizare p-adrenergică de a fosforila PLN61 ar putea contribui toate la absorbția lentă de Ca2+ și la reducerea încărcăturii SR Ca2+ în CHF. În studiile la șoarece, eliminarea PLN, care va crește absorbția SR Ca2+, previne apariția CHF la șoarecele MLP-/-56 și în alte modele CHF de șoarece. Aceste studii sugerează că eliminarea efectelor inhibitoare PLN asupra SERCA previne și ar putea chiar inversa efectele contractile CHF. Cu toate acestea, observațiile recente la oameni cu mutații PLN care reduc efectele inhibitoare ale PLN asupra SERCA sugerează că la om aceste modificări provoacă disfuncție cardiacă și moarte prematură.62 Prin urmare, în prezent se pare că PLN este o țintă terapeutică mai bună a insuficienței cardiace la șoareci decât la om. Lucrările viitoare vor trebui să exploreze de ce eliminarea efectului inhibitor al PLN asupra SERCA induce efecte fundamental diferite asupra inimii animalelor mari și mici.

Schimbătorul de sodiu-calciu

În condiții normale, Ca2+ intră în miocite din spațiul extracelular pe un gradient electrochimic mare, îndreptat spre interior. La potențialul normal de repaus de -80 mV și cu concentrații normale de Na+ intracelular există suficientă energie în gradientul electrochimic Na+ pentru a elimina Ca2+ din celulă prin NCX (numit NCX în mod direct). Acest transport activ indirect, care utilizează energie, este mecanismul principal pentru efluxul de Ca2+ în miocitele cardiace.10 Când potențialul membranei este depolarizat și/sau Na intracelular crește, energia din gradientul electrochimic de Ca2+ poate fi suficientă pentru a produce intrarea de Ca2+ cuplată la efluxul de Na+ prin NCX în mod invers. miocite cardiace bolnave.

Creșterile abundenței și activității NCX în CHF sunt asociate cu homeostazia modificată a Ca2+.64 Unii au sugerat că creșterea activității NCX în CHF este o compensare pentru reducerea asociată a funcției SERCA.65 Acest lucru pare puțin probabil în miocitele de la mamifere mari (cum ar fi oamenii), deoarece eliberarea și recaptarea SR Ca2+ au loc în timp ce potențialul de depolarizare a membrană este depolarizat și depolarizat. reduce și poate chiar elimina activitatea NCX în modul înainte.66 Prin urmare, este puțin probabil ca NCX și SERCA în modul înainte să funcționeze în mod concertat pentru a scădea Ca2+ citosolic în

miocitele umane. La mamiferele mici, cum ar fi șobolanii și șoarecii, NCX în modul înainte și SERCA funcționează împreună pentru a produce dezintegrarea tranzitoriului Ca2+, deoarece durata AP la aceste specii este mult mai scurtă decât cea a tranzitoriului Ca2+. supra-exprimat.68 Aceste diferenţe fundamentale în mecanismele normale de transport al Ca2+ la mamiferele mari și mici subliniază că extrapolarea descoperirii de la o specie la alta trebuie făcută cu prudență.

Studiile noastre asupra miocitelor umane arată că intrarea crescută a Ca2+ prin activitatea NCX în modul invers contribuie la manipularea anormală a Ca2+ în miocitele ventriculare umane eșuate. SR (Figura 3-2). Aceste rezultate arată că abundența crescută de NCX în CHF uman contribuie de fapt la dezintegrarea lentă a tranzitoriului Ca2+ prin adăugarea de Ca2+ la citoplasma în vrac în timpul sistolei. Datele noastre sugerează că homeostazia Ca2+ este anormală în

scara contractila.

CHF din cauza unei schimbări în balanța activității SERCA și NCX (o scădere a capacităților de transport SERCA/NCX). Această ipoteză prezice că modificările fie ale abundenței, fie ale activității oricăruia dintre acești doi transportatori de Ca2+ ar duce la dezechilibre în homeostazia Ca2+. Aceste idei sunt susținute de faptul că scăderea abundenței SERCA/NCX este asociată cu o încărcare redusă de SR Ca2+, o dezintegrare lentă a tranzitoriului de Ca2+ și o relație negativă forță-frecvență în inima umană defectă. Transportul SERCA și NCX ar produce, de asemenea, o descărcare persistentă a depozitelor de SR Ca2+ care ar reduce și mai mult nivelul de vârf al activatorului Ca2+ (Figura 3-3). Nivelurile mai scăzute rezultate de Ca2+ sistolic, cuplate cu durata prelungită AP a miocitelor care eșuează, ar promova activitatea NCX în modul invers în fazele târzii ale platoului AP.25 Aceste modificări încetinesc dezintegrarea tranzitoriului de Ca2+ și produc Ca2+ citosolic crescut în timpul fazelor terminale ale AP, contribuind astfel la diasfuncționalitatea. Ipoteza noastră „balanțului activității" prezice că pot exista multe cauze pentru reglarea disfuncțională a Ca2+ în CHF (vezi Figura 3-3) și că vor exista mai multe ținte farmacologice și moleculare unice care pot preveni sau salva aceste defecte. Studiul clinic în curs cu SERCA253 ar trebui să ofere o perspectivă asupra acestor probleme. Noi studii pe modele animale mari de CHF uman în care activitățile relative ale NCX și SERCA sunt manipulate ar oferi, de asemenea, noi perspective importante.

Metabolismul perturbat al Ca2+ poate să nu se datoreze unei schimbări în abundența proteinelor reglatoare Ca2+

Studiile rezumate anterior susțin ideea că manipularea anormală a Ca2+ este un jucător central în deteriorarea progresivă a funcției miocitelor în ICC. Cu toate acestea, ideea că o schimbare a abundenței unei proteine de reglare specifice Ca2+ cauzează metabolismul perturbat al Ca2+ al CHF nu este bine susținută de literatură. Există mai mult sprijin pentru ideea că se modifică interacțiunea proteinelor reglatoare Ca2+

care lucrează împreună pentru a produce și modula dimensiunea și forma tranzitoriului de Ca2+ provoacă manipularea disfuncțională a Ca2+ a miocitelor umane defectuoase. Studiile recente arată în mod clar că schimbările în fosforilarea sau alte modificări nerecunoscute ale proteinelor care manipulează Ca2+, mai degrabă decât dintr-o simplă modificare a abundenței proteinelor, sunt cauze probabile ale contractilității deranjante.70 Studiile viitoare cu abordări proteomice (și altele) ar trebui să ofere noi perspective asupra acestor probleme.

Este Ca2+ dereglat cauza sau efectul insuficienței cardiace?

Manipularea Ca2+ este anormală în inima în deficiență și severitatea tulburărilor crește odată cu severitatea ICC. Pe măsură ce insuficiența cardiacă progresează și inima se dilată, stresul peretelui sistolic crește și, la rândul său, crește cererea de activitate contractilă în miocit. Este tocirea generalizată a manipulării Ca2+ în ICC un răspuns reactiv la miocite care ajută la reducerea supraîncărcării cu Ca2+ și activarea asociată a semnalizării morții celulare sau sunt aceste modificări primare pentru progresia sindromului? Sistemele model pentru a aborda multe dintre aceste probleme au fost dezvoltate recent și ar trebui să ne ofere perspective noi în viitor.

Modificările în manipularea miocitelor Ca2+ sunt implicate în mod central în caracteristicile disfuncționale ale inimii în deficiență. Abundența, fosforilarea și localizarea aproape tuturor proteinelor importante de manipulare a Ca2+ contribuie la aceste defecte. Nicio moleculă nu este responsabilă în mod unic. O întrebare majoră fără răspuns este dacă restabilirea manipulării normale a Ca2+ în contextul mediului CHF va fi benefică sau va spori progresia CHF prin inducerea morții miocitelor din supraîncărcare cu Ca2+ sau provoca moartea subită prin aritmii ventriculare letale.

ROLUL PROTEINELOR CONTRACTILE ÎN REGLAREA PERFORMANȚEI CARDIACE

În plus față de anomaliile în ciclul calciului miocitelor, modificările dinamicii miofilamentului cardiac pot contribui la reducerea funcției pompei cardiace în cazul hipertrofiei cardiace patologice și al insuficienței cardiace. În consecință, restul acestui capitol va evidenția implicarea proteinelor contractile și a moleculelor înrudite ca determinanți-cheie ai contractilității miocitelor și anomaliile observate în miocitele în deficiență. După o prezentare generală a caracteristicilor de bază ale arhitecturii sarcomerice, dinamica punților încrucișați actină-miozină și

modularea dependentă de lungime a performanței contractile, vom lua în considerare câteva proteine sarcomerice care au apărut ca regulatori importanți funcțional ai contractilității miocitelor normale și anormale. În acest context, vom elucida modul în care mutațiile care apar în mod natural, manipulările transgenice și modificările asociate bolii la proteinele sarcomice continuă să dezvăluie importanța lor fiziologică și patofiziologică.

Aceste discuții vor evidenția modurile în care reglarea post-translațională a activității miofilamentului prin fosforilarea proteinelor cheie a apărut din ce în ce mai mult ca un regulator critic al performanței cardiace în contextul insultelor cardiace acute și cronice. Acolo unde există dovezi, vor fi evidențiate defectele observate în inimile umane dăunătoare.

În același timp, trebuie să recunoaștem că fiziologia proteinelor contractile nu poate fi complet disociată de homeostazia Ca2+ celulară. În mod specific, tranzitoriul de Ca2+ citosol care declanșează ciclul încrucișat actină-miozină este evenimentul fundamental al scurtării celulare. Astfel, procesele celulare care reglează forma potențialului de acțiune, cuplarea excitație-contracție și dimensiunea și forma tranzitoriului de Ca2+ rezultat, așa cum s-a discutat anterior, influențează în mod clar răspunsurile la nivelul proteinelor contractile. În schimb, deoarece proteinele contractile în sine sunt de departe cel mai mare tampon de Ca2+ din miocitul cardiac, modificările sensibilității (afinității) efective la calciu a proteinelor contractile afectează inevitabil forma tranzitoriului de calciu și fluxurile ionice care afectează potențialul de acțiune. În cele din urmă, așa cum este ilustrat de mutațiile proteinei sarcomere, defectele proteinelor contractile declanșează adesea hipertrofia cardiacă și anomaliile asociate acesteia în electrofiziologia cardiacă, ciclul calciului și reglarea neuroumorală.

Structura și funcția normală a proteinelor contractile

Un mare corp de cercetare a ajutat la elucidarea dinamicii moleculare complicate și cu adevărat rafinate care contribuie la schimbările conformaționale și biochimice care produc în cele din urmă ciclism încrucișat actină-miozină. Deși spațiul nu permite o revizuire detaliată a acestor dinamici moleculare, care sunt revizuite în altă parte,71 o înțelegere a anomaliilor observate în inimile în deficiență necesită o privire de ansamblu asupra moleculelor majore care constituie și reglează proteinele contractile miocitelor și interacțiunile lor în circumstanțe normale.

În fiecare sarcomer, există două elemente contractile majore: filamentul gros, constând în principal din miozină și proteinele asociate, și filamentul subțire care conține actină, tropomiozină și complexul de troponină, așa cum este ilustrat în Figura 3-4. Filamentul gros care iese din linia M constă din miozină, titină și proteina C de legare a miozinei (MyBP-C), iar miozina constă din proteinele constitutive lanț greu de miozină (MHC), lanț ușor esențial (ELC sau MLC-1) și lanț ușor reglator (RLC sau MLC-2). Secțiunea transversală hexagonală a filamentului gros este ideală pentru interacțiunea sa cu șase filamente subțiri învecinate. Actina filamentoasă (F-actina) se formează prin polimerizarea monomerilor de actină. Două catene de tropomiozină (Tm) și complexul de troponină reglează împreună afinitatea actinei F pentru capetele de miozină care determină cursa de putere pentru scurtarea sarcomerului. Actomiozin ATPaza este enzima cheie care conduce ciclicul încrucișat și această enzimă este reglată de complexul troponin. Complexul de troponine, la rândul său, este un heterotrimer compus din următorii produși genetici distincti: troponina C (TnC), receptorul Ca2+; troponina I (TnI), un inhibitor al interacțiunii actină-miozină care trece între legarea strânsă de actină și legarea strânsă de TnC legat de Ca2+; și troponina T (TnT)

o componentă de legare a tropomiozinei. Poziția tropomiozinei, așa cum este reglată de TnT, este în cele din urmă determinantul major al interacțiunii între punte actină-miozină. În sistolă, legarea crescută a Ca2+ la TnC duce la modificări conformaționale, inclusiv o mişcare a tropomiozinei departe de șanțul F-actină către o locație mai periferică care expune locul de legare a miozinei și permite formarea punților încrucișate. În timpul diastolei, scăderea Ca2+ citosolic inversează modificările conformaționale ale sistolei, ducând la reduceri marcate și la o slăbire a punților încrucișate actină-miozină.71

După cum se arată în Figura 3-5, relația normală dintre concentrația de Ca2+ și forța generată prin interacțiunea punților transversale este sigmoidală. Panta relativ abruptă din mijlocul acestei relații reflectă natura cooperantă a interacțiunilor dintre punțile transversale atașate și legarea noilor filamente subțiri a punților transversale. Chiar și în absența calciului, o astfel de legare cooperantă poate fi demonstrată in vitro între filamentele subțiri reconstituite și regiunea globulară a miozinei.72 Panta maximă a relației de forță Ca2+- este adesea denumită coeficient Hill. Schimbările în cooperativitatea dinamicii podurilor transversale sunt reflectate de o modificare a coeficientului Hill. Studii recente au demonstrat că motivele din regiunea C-terminală a

MyBP-C

proteina M

o JqOoc 1

kr;

.O'Topqo.

I doqOOC

: ; ; ; ;

8bo8bâebe8e^ggggn KȘ

FIGURA 3-4 Diagrama proteinelor sarcomerice miocitelor. MyBP-C, proteina C de legare a miocitelor; Tn-C, troponina C; TnI, troponina I; Tn-T, Troponin T. (Cu amabilitatea Granzier H.)

Titin

I-banda

MyBP-C

Capete de miozină

Titin

Filament gros |

Banda A

a-actinină

Tropomiozina

Actină

Filament subțire

Tn-T

FIGURA 3-5 Relația tipică forță-calciu într-un preparat izolat de bandă musculară cardiacă. Linia punctată reprezintă o scădere a sensibilității miofilamentului [Ca2+]j astfel încât [Ca2+] mai mare; sunt necesare niveluri pentru a atinge o tensiune echivalentă.

cTnl joacă un rol central în reglarea negativă a cooperativității, astfel încât fie mutațiile naturale, fie ștergerile intenționate în această regiune induc creșteri în legarea cooperativă între capul miozinei și filamentul subțire.73 Scăderile sensibilității miofilamentului la calciu sunt reflectate printr-o deplasare la dreapta, în timp ce creșterile sensibilității la calciu sunt reflectate de o schimbare la stânga. Principalii modulatori ai sensibilității miofilamentului la calciu sunt lungimea sarcomerului și stările de fosforilare ale proteinelor sarcomerice cheie. Interacțiunile actină-miozină sunt reglementate în continuare de alte proteine contractile, cum ar fi lanțurile ușoare de miozină și proteina C de legare a miozinei, în plus față de titina, proteina elastică mare, așa cum va fi discutat mai târziu. Atât pentru complexul de troponină, cât și pentru aceste alte proteine asociate sarcomerului, dovezile crescânde indică faptul că echilibrul fosforilării mediate de kinază și defosforilării mediate de fosfatază reprezintă factorul major care reglează sensibilitatea miofilamentului la calciu în sănătate și boală. Mai mult decât atât, modelele recent revizuite ale limitărilor spațiale din rețeaua sarcomerului indică faptul că interacțiunea dintre miozină și actină în condiții fiziologice bazale este limitată la doar o punte încrucișată pentru fiecare șapte molecule de actină.74 În consecință, modularea răspunsurilor miofilamentului peste condițiile bazale reprezintă o sursă de rezervă contractilă disponibilă pentru a satisface creșterile hemodinamice.

Dependența de lungime a contractilității

Mușchiul cardiac normal prezintă performanțe contractile crescute pe măsură ce lungimea sarcomerului de preîncărcare sau de repaus este crescută. Acest fenomen, denumit adesea dependența de lungime a contractilității cardiace, stă la baza relației Frank-Starling și reprezintă unul dintre cele mai importante mecanisme fiziologice care reglează funcția pompei cardiace in vivo. Studiile timpurii în mușchiul cardiac al mamiferelor au demonstrat că modificările lungimii mușchilor modulează atât sensibilitatea tranzitorie la calciu intracelular75, cât și a miofilamentului Ca2+.76 În timp ce aceste observații inițiale au fost confirmate în mod repetat, mecanismele care stau la baza dependenței de lungime a sensibilității la calciu au fost controversate. Un mecanism propus este că numărul de punți transversale care interacționează este legat de gradul de suprapunere a filamentelor groase și subțiri. Cu toate acestea, creșterile mari ale forței observate cu modificări relativ mici ale lungimii sugerează că alte mecanisme sunt mai importante din punct de vedere cantitativ.77 O considerație geometrică legată este că scăderea distanței laterale dintre filamentele subțiri și cele groase în timpul prelungirii celulelor conduc la interacțiuni îmbunătățite încrucișate și îmbunătățiri ale performanței contractile. Cu toate acestea, studiile lui Konhilas și colab. indică faptul că modificările distanței laterale dintre miofilamente pot fi disociate de modificările în vigoare dependente de lungime.78 Alte studii au susținut un rol potențial al titinei, proteina elastică gigantică din fiecare sarcomer în transformarea tensiunii pasive modificate în modificări ale sensibilității la Ca2+. proteină de legare a miozinei; totuși, sensibilitatea crescută la Ca2+ la momentul inițial poate explica efectul redus asupra lungimii crescute a sarcomerului la acestea la animalele ablate cu MBP.80 Cel mai recent, studiile au sugerat că regiunea inhibitorie a TnI care include locul de fosforilare PKC (Thr-144) este esențială pentru determinarea gradului de creștere dependentă de lungime cu un loc de contractare cardiac care înlocuiește acest site de

contractare. în TnI scheletal lent) elimină în mod eficient dependența de lungimea miofilamentului.81 Împreună, aceste descoperiri sugerează că căile de semnalizare care implică troponina, proteina de legare a miozinei și actina, mai degrabă decât relațiile simple spațiale dintre actină și miozină, au o influență predominantă asupra mărimii generării de forță crescută ca răspuns la creșterea lungimii sarcomerului.

Spre deosebire de defectele creșterilor dependente de frecvență ale contractilității și răspunsurilor adrenergice caracteristice inimii în deficiență, dependența de lungime a contractilității și mecanismul Frank-Starling sunt relativ intacte în inima în deficiență. Dincolo de modelele animale care susțin această afirmație, mai multe studii au folosit inimile umane cu eșec sever, disponibile prin transplant cardiac, pentru a examina dependența de lungime a contracției. Mai exact, în studiile care au folosit atât inimi intacte, cât și benzi izolate de mușchi cardiac, Holubarsch și colab. au observat o dependență intactă de preîncărcare a contractilității în inimile umane în deficiență obținută la momentul transplantului cardiac.82 Acești investigatori și alții au demonstrat în continuare modificări dependente de lungime ale sensibilității la calciu în inimile umane cu defecțiuni severe. Bilanțul acestui capitol va descrie înțelegerea actuală a modalităților în care modificările proteinelor sarcomerice contribuie la patofiziologia insuficienței cardiace. La nivel general, mutațiile proteinei sarcomerice, comutatoarele de izoforme și modificările post-translaționale au apărut fiecare ca factori relevanți funcțional și importanți clinic care pot cauza și/sau contribui la anomalii contractile observate în inimile care suferă de defecțiuni. Deși fiecare dintre aceste mecanisme fiziopatologice va fi discutat separat, este aproape sigur că interacțiunile dintre aceste mecanisme pot apărea și apar în inimile bolnave. Într-adevăr, în mijlocul unor noi revelații substanțiale despre mecanismele fiziopatologice semnificative din punct de vedere funcțional, definirea contribuțiilor relative ale multiplelor adaptări patologice simultane reprezintă o provocare de investigație descurajantă.

INSUFICIENTIA CARDIACA DATORITA MUTATIILOR PROTEINELOR SARCOMERICE

S-a demonstrat că un număr tot mai mare de mutații rare produc cardiomiopatii ereditare. După cum s-a discutat în capitolul 27, elucidarea unei cauze genetice este cea mai frecventă pentru cardiomiopatiile hipertrofice cu peste 450 de mutații ereditare diferite identificate ca capabile să inducă creșteri ale grosimii peretelui în absența unei încărcări hemodinamice crescute.83 Interesant, majoritatea acestor mutații implică o singură nucleotidă în regiunea codificatoare a unei variabile cardiace miosomale și autosomice dominante cu proteină autocomómica dominantă și sarcină. penetranta. O cauză genetică primară a fost, de asemenea, dedusă, și uneori identificată, în cazurile de displazie aritmogenă a ventriculului drept și cardiomiopatie de necompactare VS. Chiar și în cardiomiopatiile dilatate cu morfologii mai puțin distincte, analizele recente sugerează că mai mult de 30% din cazuri sunt cauzate direct de mutații ale unei singure gene; acestea sunt adesea legate de funcția citoscheletică sau metabolică, cu mai puțin de 20% legate de mutațiile proteinei sarcomere.84 Mutațiile proteinelor sarcomere identificate până în prezent în miocardul uman sunt enumerate în Tabelul 3-2. O observație interesantă din această listă este că

TABELUL 3—2 Mutații ale proteinei sarcomere asociate cu cardiomiopatia ereditară

Mutații asociate cu o cardiomiopatie hipertrofică familială85

Troponina I cardiacă (cTnl)

troponina T cardiacă (cTnT)

Troponina C cardiacă (cTnC)

Lanț greu de Ş-miozină cardiacă

Lanț greu de a-miozină cardiacă

Lanț ușor de miozină esențială

Lanț ușor de reglare a miozinei

a-tropomiozina

Titin

Actină

Mutații asociate cu o cardiomiopatie dilatată familială84.146

troponina T cardiacă (cTnT)

Troponina I cardiacă (cTnI)

Lanț greu de Ş-miozină cardiacă

Proteina C care leagă miozina cardiacă (cMBP-C) a-tropomiozina

Actină

fenotipul morfologic și funcțional al inimii cu mutații distincte care implică diferite proteine sarcomice poate fi destul de asemănător. De exemplu, defectele care implică cel puțin 11 proteine sarcomrice diferite pot produce o cardiomiopatie hipertrofică primară la om.85 Dimpotrivă, mutațiile punctuale alternative într-o singură proteină sarcomerică, cum ar fi TnT, pot fi asociate cu caracteristici fenotipice foarte diferite, în funcție de locația exactă a mutației.84 De exemplu, troponina T cardiacă, mutațiile troponinei T și trobinosina pot fi observate fie cu cardiomiopatii hipertrofice, fie cu cardiomiopatii dilatate. Așa cum va fi discutat pentru proteinele sarcomerice specifice, capacitatea de a crea un model animal analog al mutațiilor care produc cardiomiopatii genetice umane a împuternicit din ce în ce mai mult investigațiile care definesc modul în care anumite domenii de proteine sarcomere reglează contractilitatea miocitelor. În mod analog, mutageneza direcționată pe situs în modelele animale experimentale permite, de asemenea, perspective asupra rolului secvențelor de codificare specifice care nu au fost încă asociate cu mutații spontane.

Corpul de cunoștințe compus din astfel de studii observaționale și experimentale atente crește rapid și permite deja câteva generalizări interesante și importante despre cardiomiopatiile ereditare. De exemplu, există un efect de dozare a genei pentru mutațiile proteinei sarcomerice, astfel încât manifestările fenotipice pot fi corelate cu magnitudinea expresiei genelor patologice. În cele din urmă, este clar că întregul impact morfologic și funcțional al unei anumite mutații alelice este în mod clar rezultatul adaptărilor secundare la mutația inițială.84 De exemplu, o mutație specifică care afectează sensibilitatea miofilamentului Ca2+ poate declanșa o hipertrofie concentrică compensatorie și poate fi asociată cu o anomalie diastolică primară, în timp ce o altă mutație care afectează transmisia de forță transversală poate fi manifestată ca o diciclomie cardiopatie încrucișată. fenotip cu disfuncție sistolică. Aceste adaptări secundare stereotipe la mutațiile sarcomerice explică probabil de ce există relativ puține fenotipuri distincte asociate cu o mare varietate de mutații ale unei singure gene.

SARCOMERIC PROTEIN ISOFORM SWITCH-uri ÎN INIMILE DUPLICATE

Independent de abundența totală sau relativă a proteinelor miofibrilare în inimile umane în deficiență, mai multe studii au raportat, de asemenea, modificări ale izoformelor de proteine contractile, dintre care unele sunt analoge cu schimbările izoformei observate la modelele animale de insuficiență cardiacă. De exemplu, inimile normale de șobolan adulți exprimă aproape în întregime izoforma a-a lanțului greu de miozină (a-MHC), în timp ce șobolanii cu hipotiroidism experimental sau insuficiență cardiacă dezvoltă o conversie aproape completă la p-MHC.80 În inimile umane în deficiență, mai multe studii au raportat schimbări calitativ similare, dar cantitativ mai mici, cu o scădere a expresiei a-MHC la valoarea normală de la 15% la 5% la valori normale. Alte studii care utilizează animale cu hipotiroidism experimental și constructe in vitro au demonstrat că astfel de schimbări relativ mici ale abundenței a-MHC pot fi semnificative funcțional, cu o expresie mai mare a a-MHC permițând o contracție mai rapidă.88 Folosind o abordare similară, Metzger și colab. au arătat, de asemenea, că creșterea |3-MHC a fost asociată cu o scădere a sensibilității la calciu din punct de vedere al 3-MHC. studii recente au demonstrat că un miARN foarte conservat (miR-208) codificat de un intron al unei gene a lanțului greu al miozinei (MHC) joacă un rol esențial în reglarea echilibrului hipotiroidismului experimental a- și |3-MHC și supraîncărcării de presiune. suprasolicitare, dar a dezvoltat defecte dependente de vârstă în structura sarcomerului și performanța cardiacă. Aceste studii demonstrează un rol semnificativ funcțional pentru un miARN specific cardiac în coordonarea elegantă a expresiei proteinei contractile în inimile normale și stresate și sugerează, de asemenea, că comutarea patologică a izoformei a-la p-MHC ar putea avea un rol adaptativ în stabilirea supraîncărcării hemodinamice susținute.

Schimbări analoge la izoformele fetale în timpul insuficienței cardiace au fost observate și pentru alte proteine contractile. De exemplu, a-actina musculară netedă este exprimată în mod normal în timpul miogenezei cardiace, dar este absentă în inima normală a mamiferelor adulte care exprimă doar izoformele de actină scheletică și cardiacă. Cu toate acestea, în timpul hipertrofiei cardiace declanșate de supraîncărcarea de presiune la

șobolani sau cardiomiopatia dilatată la om, a-actina musculară netedă este reexprimată în inimă.91 Expresie patologică similară a unei izoforme atriale a lanțului ușor esențial al miozinei cardiace (cMLC-1) a fost raportată în inimile umane care suferă de insuficiență cardiacă cu boală cardiacă congenitală.92 miocardul pacienților cu tetralogia Fallot a fost corelat pozitiv cu viteza de scurtare la o varietate de postîncărcări diferite.92 Investigatorii din laboratorul Morano au observat, de asemenea, o corelație similară între conținutul MLC atrial miocardic și măsurile in vitro și in vivo ale contractilității la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Expresia ventriculară „patologică" a expresiei MLC-1 atriale asociată cu rate mai rapide de contracție, sugerând că unele comutatoare de izoforme în inimile care nu pot fi adaptative. Mai recent, au fost observate comutatoare de izoforme de dezvoltare pentru titina, filamentul elastic mare care joacă un rol proeminent în reglarea tensiunii pasive a miocitelor. În inima în curs de dezvoltare, în miocitele cardiace predomină izoforma de titină (N2BA) mai lungă și mai conformă.94 După naștere, are loc o tranziție către o reprezentare mai mare a izoformei N2B mai rigide, care în cele din urmă devine izoforma dominantă în ventriculul stâng. În situația insuficienței cardiace sistolice avansate cu o fracție de ejecție sever redusă, există o creștere relativă a izoformei N2BA asociată cu complianța miofibrilară crescută.95 Pe de altă parte, la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată, uneori numită insuficiență cardiacă diastolică, a fost raportat un raport mai mic N2BA:N2B în asociere cu o creștere relativă a rigidității, 93-0. În ciuda acestor rezultate convingătoare, este o provocare pentru interpretarea semnificației funcționale generale a izoformei

schimbările în miocardul uman derivă din faptul că deplasările izoforme multiple apar de obicei concomitent în aceeași pregătire musculară.

REGLARE DEPENDENTĂ DE FOSFORILARE A PROTEINELOR SARCOMERICE

Unele dintre cele mai importante și dinamice moduri în care funcția proteinei sarcomice este reglată în inimile normale și în deficiență sunt prin modificări post-translaționale. În special, a fost din ce în ce mai evident că reglarea funcției proteinelor contractile și a interacțiunilor prin starea de fosforilare a mai multor molecule cheie este la fel de importantă ca și reglarea dinamicii ciclării Ca2+ în reglarea contractilității. Într-adevăr, reglarea coordonată atât a ciclului Ca2+, cât și a sensibilității la Ca2+ este o caracteristică definitorie a semnalizării fiziologice, în timp ce distorsiunile în ambele procese conspiră pentru a produce defectele caracteristice observate în miocitele din inimile bolnave. O complicație suplimentară a situației este faptul că mai multe căi de semnalizare și kinaze diferite sunt implicate în fosforilarea proteinelor sarcomrice și cel puțin două dintre aceste proteine (cTnI și titina) sunt fosforilate prin mai mult de o kinază. Tabelul 3-3 rezumă înțelegerea actuală a tipurilor și efectelor funcționale ale fosforilării proteinei sarcomice în inimile normale și modificările observate în inimile de mamifere care nu suferă.

TITIN ISOFORM COMUTARE

1,8 2,0 2,2 2,4

Lungimea sarcomerului (pm)

FIGURA 3-6 Impactul funcțional al comutării izoformei titinei. Sunt prezentate relații exemplificative sarcomer pasiv lungime-tensiune ale miofibrilelor cardiace. SHF, insuficienta cardiaca sistolica; DHF, insuficiență cardiacă diastolică; DCM, cardiomiopatie dilatată. (De la Kruger M, Linke WA. Semnalizarea mecanică pe bază de titin în miocardul normal și în deficiență. J Mol Cell Cardiol 2009;46:490-498.)

Fosforilarea mediată de PKA

Performanța contractilă miocardică este sporită atunci când receptorii P-adrenergici sunt stimulați de catecolamine, rezultând activarea proteinei kinazei A (PKA) și fosforilarea mediată de PKA a mai multor proteine miocitelor. În mod specific, combinată cu fosforilarea canalului de calciu de tip L, a receptorului de rianodină și a fosfolambanului, fosforilarea mediată de PKA a proteinelor miofibrilare cheie permite inotropia și relaxarea mai rapidă necesare pentru obținerea unui volum crescut și a frecvenței cardiace mai rapide necesare în timpul stresului fiziologic. Este bine stabilit că fosforilarea dependentă de PKA a trei molecule, TnI cardiac, proteina C de legare a miozinei și titina, poate afecta sensibilitatea miofilamentului la calciu, dinamica punților încrucișate, rigiditatea pasivă și performanța contractilă generală.

În circumstanțe normale, stimularea adrenergică crescută duce la scăderea sensibilității miofibrilare la calciu prin fosforilarea dependentă de PKA a cTnI și cMBP-C.80'97 Stimularea dependentă de PKA a cTnI implică fosforilarea a două resturi de serină în regiunea N-terminală a TnI cardiacă, care scade afinitatea TnI cardiacă982+snC. Stimularea dependentă de PKA a cMBP-C implică fosforilarea a trei reziduuri de serină separate, rezultând o interacțiune mai mare între filamentul gros și actină și generarea de forță îmbunătățită.99 Fosforilarea dependentă de PKA a cMBP-C accelerează, de asemenea, cinetica punții încrucișate actină-miozină și crește performanța miocardică in vivo și contractă atât in vitro, cât și in vivo. efectul net al fosforilării cTnI și cMBP-C prin PKA este o capacitate crescută de generare a forței și o putere absolută crescută, reflectând probabil un efect predominant al cMBP-C asupra ciclului crossbridge.101-102.

Recunoscând că sindromul insuficienței cardiace este caracterizat de creșteri cronice ale stimulării adrenergice cardiace (vezi capitolul 10), mai multe grupuri au examinat starea de reglare mediată de PKA a funcției miofibrilare în inimile umane insuficiențe și modelele animale de insuficiență cardiacă. În ciuda efectului potențial al fosforilării crescute a cTnI de a scădea sensibilitatea la Ca2+, a fost raportată o mai mare sensibilitate miofibrilară la Ca2+ în inimile de șoarece, șobolan, câine, porc și uman care nu au eșuat, comparativ cu martorii care nu eșuează,103 așa cum se arată în Figura 3-7. În fiecare dintre aceste modele, a existat

un răspuns intact sau îmbunătățit la stimularea directă (independentă de receptor) PKA in vitro și un nivel scăzut de fosforilare in vivo a cTnI în ciuda tonusului adrenergic ambiental crescut, sugerând decuplarea cascadei de stimulare adrenergică. În comparațiile între specii, este de remarcat în special faptul că cel mai mare grad de sensibilitate sporită la Ca2+ și decuplare a fost observat în miocardul uman defectuos, modelele de rozătoare de insuficiență cardiacă tinzând să subestimeze substanțial defectele. Aceste

diferențele ar putea reflecta intervalul dinamic relativ mic al răspunsurilor adrenergice la rozătoare,103 sau faptul că țesutul uman defectuos este obținut de obicei din inimi profund bolnave în momentul transplantului cardiac. Completând aceste descoperiri, câțiva cercetători au demonstrat o fosforilare inițială redusă a cTnI și cMBP-C în inimile umane defectuoase, în comparație cu controalele care nu au eșec.103-104.

Fosforilarea mediată de PKC

Analog cu fosforilarea dependentă de PKA implicată cu stimularea adrenergică, este bine stabilit că multe dintre acțiunile celulare ale peptidelor vasoactive precum angiotensina II și endotelina sunt mediate prin procese de semnalizare dependente de PKC. Gwathmey și Hajjar au demonstrat că fosforilarea dependentă de PKC poate modula relația Ca2+/forță atât în miocardul uman, cât și în eșec.105 Mai exact, acești cercetători au observat că esterul de forbol reduce dezvoltarea forței de vârf și panta relației Ca2+/forță, în concordanță cu reducerile sensibilității mediate de PKC în Ca2+. Aceste constatări au fost completate de studii care demonstrează că fosforilarea ambelor cTnI și/sau cTnT prin stimularea directă PKC determină inhibarea activității Mg ATPazei.106 Mai mult, studiile care utilizează mutanți transgenici lipsiți de situsuri pentru fosforilarea mediată de PKC a troponinelor au definit rolurile relative ale acestor molecule reglatoare. În acest mod, Noland și colab. au demonstrat că fosforilarea cTnI cardiacă la Ser-43/Ser-45 este responsabilă pentru scăderile mediate de PKC ale sensibilității Ca2+, în timp ce fosforilarea cTnI la Ser-23/Ser-24 este responsabilă pentru reglarea actomiozin MgATPazei. desensibilizarea miofilamentului indusă de fosforilarea mediată de PKC a cTnI.108 Alte studii demonstrează că situsul de fosforilare Thr-206 de pe cTnT este capabil să reducă forța maximă saturată de Ca2+, sensibilitatea miofilamentului Ca2+ și rata de ciclizare a punților încrucișate.109.

Studii recente indică faptul că fosforilarea crescută dependentă de PKC a proteinelor țintă a miofilamentului contribuie la contractilitatea alterată în inimile care suferă de defecțiuni. De exemplu, Noguchi și colab. au legat fosforilarea PKC a filamentelor subțiri de la inimile umane defectuoase la scăderea dezvoltării forței maxime în ciuda vitezei de scurtare crescute.110 În miocite cardiace izolate din inimile umane, van der Velden și colab. au raportat o scădere mediată de PKC a sensibilității Ca(2+) cu efecte minime asupra dezvoltării forței de vârf cu antecedente PKAC1. activare, aceste studii au demonstrat că fosforilarea intactă dependentă de PKC atât a cTnI, cât și a cTnT poate servi la îmbunătățirea funcției diastolice în miocardul uman eșuat, în care fosforilarea TnI mediată de PKA este scăzută. Aceste studii au implicat, de asemenea, suprareglarea specifică a izoformelor PKCa și PKC|3 ca contribuitori la creșterea activității dependente de PKC în insuficiența cardiacă, cu o expresie redusă a acestor izoforme observată după suportul

LVAD. Studiile complementare efectuate de Belin și colab. au demonstrat, de asemenea, creșteri semnificative ale conținutului și activității PKCa în inimile cu insuficiență severă, fie după infarct miocardic, fie hipertrofie de supraîncărcare a presiunii la șobolani, dar nu au observat nicio modificare a activității PKCa la animalele cu hipertrofie compensată. miocardului (Figura 3-8), aceste studii susțin un rol important din punct de vedere funcțional pentru hiperfosforilarea dependentă de PKC a proteinelor miofilamentului în inimile cu insuficiență severă.

Fosforilarea titinei și proprietățile pasive ale miocitelor

Deși modulația dependentă de preîncărcare a contractilității este relativ intactă în inimile care nu suferă, un potențial regulator cheie al contractilității dependente de preîncărcare in vivo este rigiditatea pasivă a miocardului. În preparatele multicelulare provenite din inimi umane în deficiență, o creștere mai mare a tensiunii de repaus este de obicei necesară pentru a obține orice creștere dată a lungimii mușchilor (rigiditate crescută), astfel încât raportul dintre forța dezvoltată crescută și forța pasivă crescută este oarecum scăzut. Deși nu exclud un rol suplimentar pentru componentele matricei extracelulare în cauzarea rigidității pasive crescute, studii recente demonstrează că rigiditatea pasivă crescută a miocitelor cardiace în sine este o caracteristică a inimii cu disfuncție sistolică sever redusă.103

Studii recente demonstrează că fosforilarea titinei prin intermediul unui mecanism dependent de cAMP/PKA113 sau de semnalizare dependentă de cGMP/PKG114 poate modifica contribuția acestei proteine sarcomerice la rigiditatea pasivă a miocitelor cardiace în inimile care suferă de defecțiuni. Spre deosebire de comutatoarele de izoforme ale titinei discutate anterior, aceste adaptări pot avea loc pe o bază de ritm la ritm. În circumstanțe normale, scăderea tensiunii pasive indusă de fosforilarea titinei este mai mare după fosforilarea PKA decât după fosforilarea PKG115 așa cum este ilustrat în Figura 3-9. În acest context, observația că creșterea rigidității pasive a miocitelor cu disfuncție sistolică poate fi abrogata prin activarea directă a PKA susține un rol al semnalizării adrenergice afectate ca mecanism de bază pentru acest defect fiziopatologic.103 Alte studii sugerează că defectele semnalizării adrenergice contribuie și mai mult la creșterea stării miocitelor, care este adesea afectată de funcționarea pasivă a inimii. ca „funcție diastolică”).90-110

Defectele fosforilării titinei mediate de PKG, așa cum sunt activate de oxidul nitric sau de semnalizarea peptidei natriuretice, au fost, de asemenea, implicate ca contribuind la creșterea rigidității pasive a miocitelor în inimii umane și canine insuficienți. controale. Aceste studii ridică posibilitatea terapeutică ca creșterile patologice ale rigidității miocardice să poată fi abrogate prin intervenții care sporesc semnalizarea dependentă de PKA sau PKG în inimile care nu suferă. Sprijinind această posibilitate, două grupuri separate au demonstrat că inhibarea susținută a proteolizei cGMP prin inhibarea fosfodiesterazei 5 îmbunătățește indicii funcției diastolice VS în inimile murine.117,118.

PROTEOLIZA LIMITATA A PROTEINELOR CONTRACTILE

O altă modificare post-translațională potențial importantă a proteinelor contractile care contribuie la disfuncția contractilă este proteoliza miofilamentelor în sine sau proteinelor reglatoare cheie. Folosind țesut cardiac uman explantat, studiile lui Hein și colab. au demonstrat că proteinele contractile manifestă modificări structurale clare prin imunohistochimie după numai 10 minute de ischemie caldă ex vivo.119 În acest caz.

context, un număr tot mai mare de literatură a demonstrat că proteoliza limitată a proteinelor contractile joacă un rol esențial în patofiziologia asomării miocardice, un fenomen în care o insultă ischemică tranzitorie, urmată de reperfuzie, produce o scădere susținută a disfuncției contractile. Într-un studiu reprezentativ, Gao și colab. au raportat că trabeculele cardiace de șobolan expuse la 20 de minute de ischemie și reperfuzie înainte de izolare au prezentat tranzitorii de Ca2+ citosolic relativ intacte în asociere cu un defect contractil sever, sugerând o scădere a sensibilității la Ca2+ a filamentului subțire.120 Studiile ulterioare ale lui McDonough și colab. crește progresivă a duratei ischemiei cardiace tranzitorii.121 Cu ischemie mai severă, există eliberare de fragmente TnI (de exemplu, TnI1-193) din miocite permițând detectarea mionecrozei prin analize cu plasmă. Interesant este că o subpopulație de TnI fosforilat pare a fi mai rezistentă la proteoliza indusă de ischemie, demonstrând una dintre multele interacțiuni între modificările posttranslaționale ale proteinelor contractile.

Pe baza acestor observații, unii cercetători au sugerat că proteoliza limitată a miofibrilelor cu modificări asociate în sensibilitatea la Ca2+ și generarea de forță ar putea fi un proces patofiziologic important de inițiere sau propagare în inima în deficiență.122 În acest context, Feng și colab. au demonstrat că preîncărcarea crescută în timpul ischemiei tranzitorii este un factor cheie care mediază proteoliza limitată și că poate reduce semnificativ proteoliza limitată în absența preîncărcării T. de ischemie sinceră.123 Aceste studii au implicat în continuare activarea g-calpainelor ca enzime degradative cheie care mediază proteoliza TnI în timpul preîncărcării crescute. Aceste descoperiri sugerează ipoteza că creșterile susținute ale presiunii end-diastolice ale VS, așa cum se observă adesea la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, ar putea contribui la disfuncția contractilă prin proteoliză a filamentului subțire. Oportunitățile terapeutice potențiale legate de aceste mecanisme sunt sugerate de studii recente care demonstrează că activarea proteinei de șoc termic 27 (Hsp27) prin supraexpresie protejează cTnI, cTnT și alte proteine sarcomice împotriva proteolizei în timpul ischemiei tranzitorii sau supraîncărcării acute cu calciu.124

CONCLUZII

Testele fiziologice și moleculare avansate, combinate cu o gamă în creștere rapidă de modele transgenice informative, au accelerat ritmul noilor perspective asupra bazei celulare a disfuncției contractile miocardice. Deși aceste noi perspective au ajutat la definirea mecanismelor din spatele multor fenomene fiziologice și patologice inexplicabile anterior, ele au evidențiat, de asemenea, niveluri de complexitate neanticipate anterior relevante pentru semnalizarea și biofizica miocitelor cardiace. Aceste complexități includ

mecanisme variate de control și interacțiune care ridică multe întrebări noi și importante cu privire la mecanismele patologice ale ierarhiei care funcționează în miocitele cardiace din inimile umane dăunătoare.

Modificările în manipularea miocitelor Ca2+ par să fie implicate central în caracteristicile disfuncționale ale inimii care defectează. Într-adevăr, literatura sugerează că modificările abundenței sau activității aproape tuturor moleculelor importante de reglare a Ca2+ contribuie la homeostazia perturbată a Ca2+ în inima în deficiență. Cu toate acestea, este puțin probabil ca o schimbare a abundenței unei singure molecule reglatoare de Ca2+ să fie în mod constant responsabilă pentru defectele contractile ale inimii în deficiență. În același timp, nu există nicio îndoială că modificările la nivelul proteinelor sarcomerice contribuie la patofiziologia insuficienței cardiace avansate la om. În timp ce studiile asupra pacienților cu cardiomiopatii familiale demonstrează modul în care mutațiile alelice singulare care afectează proteinele sarcomerice pot fi suficiente pentru a induce manifestări fenotipice profunde, astfel de mutații care cauzează boli reprezintă doar o mică parte din modificările importante din punct de vedere funcțional ale proteinelor sarcomrice observate în inimile care suferă de defecțiuni. Într-adevăr, studiile recente au identificat din ce în ce mai mult modificări patologice ale izoformelor miofilamentului și fosforilării care sunt atât semnificative funcțional, cât și ținte potențiale cu intervenții terapeutice.

DIRECȚII VITORIALE

O întrebare majoră fără răspuns este încă dacă restabilirea manipulării normale a Ca2+ în contextul mediului CHF va fi benefică sau va îmbunătăți progresia CHF prin inducerea morții miocitelor din supraîncărcare cu Ca2+ sau cauza moarte subită prin aritmii ventriculare letale. De asemenea, pe măsură ce abordăm lacunele actuale în cunoștințele noastre despre modificările patologice ale proteinelor miofilamentului, va trebui să definim care comutări de izoforme și modificări posttranslaționale sunt adaptative, mai degrabă decât dăunătoare. În plus, studiile viitoare vor trebui să includă o integrare îmbunătățită a constatărilor pentru a determina efectele nete ale multiplelor anomalii simultane ale izoformelor și stărilor de fosforilare care sunt de obicei observate.

în inimile dăunătoare. Acestea și alte studii care caracterizează defectele asociate HF, în special cele care examinează inimile umane, trebuie să treacă dincolo de cele mai extreme comparații ale inimii în stadiu terminal cu inimile nedefective pentru a reflecta mai bine întregul spectru de anomalii, inclusiv inimile cu disfuncție sistolica ușoară și moderată și inimile cu ejecție sistolica conservată. În această privință, impactul clinic al noilor informații va fi sporit în mod special de studii care clarifică dacă anumite ținte celulare ale terapiei sunt relevante într-un spectru larg de boli sau aplicabile numai unei anumite etiologie sau stadiu al bolii. Deși de obicei nu este un pas inițial, astfel de intervenții terapeutice ar trebui examinate în cele din urmă în contextul farmacoterapiei clinice stabilite. De exemplu, în ce măsură p-blocantele îndepărtează nevoia de direcționare a anomaliilor de semnalizare dependentă de PKA observate la nivelul ciclului Ca2+ și al proteinelor miofilamentului?

REFERINȚE

Harding, JD, Piacentino, V., III, Gaughan, JP, et al. (2001). Alterări electrofiziologice după suport circulator mecanic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 104, 1241-1247.

Davey, P. (2000). Intervalul QT și mortalitatea prin boala coronariană. Prog Cardiovasc Dis, 42, 359-384.

Katz, AM (2002). Creșterea neadaptativă a inimii în deficiență: cardiomiopatia supraîncărcării. Cardiovasc Drugs Ther, 16, 245-249.

Shorofsky, SR, Aggarwal, R., Corretti, M., et al. (1999). Mecanisme celulare de contractilitate alterată în inima hipertrofiată: inimi mari, scântei mari. Circ Res, 84, 424-434.

Walsh, TF, Dall'Armellina, E., Chughtai, H., et al. (2009). Efectul advers al creșterii grosimii peretelui ventricularului stâng asupra rezultatelor de cinci ani ale pacienților cu stres negativ de dobutamina. J Cardiovasc Magn Reson, 11, 25.

Teerlink, JR (2005). Prezentare generală a studiilor clinice randomizate în sindroamele de insuficiență cardiacă acută. Am J Cardiol, 96, 59G-67G.

Desantiago, J., Ai, X., Islam, M., et al. (2008). Efectele aritmogene ale stimulării beta2-adrenergice în inima insuficientă sunt atribuite încărcăturii sporite de Ca din reticulul sarcoplasmatic. Circ Res, 102, 1389-1397.

Sipido, KR (2007). CaM sau cAMP: leagă stimularea beta-adrenergică de RyR-uri „scăpate". Circ Res, 100, 296-298.

Houser, SR și Margulies, KB (2003). Este contractilitatea deprimată a miocitelor implicată central în insuficiența cardiacă? Circ Res, 92, 350-358.

Bers, DM (2006). Reglarea Ca alterată a miocitelor cardiace în insuficiența cardiacă. Fiziologie (Bethesda), 21, 380-387.

Nuss, HB și Houser, SR (1994). Efectul duratei depolarizării asupra contracției miocitelor ventriculare feline normale și hipertrofiate. Cardiovasc Res, 28, 14821489.

Maier, LS, Brandes, R., Pieske, B., et al. (1998). Efectele hipertrofiei ventriculare stângi asupra forței și manipulării Ca^{2+} în miocardul izolat de șobolan. Am J Physiol, 274, H1361-H1370.

Rossman, EI, Petre, RE, Chaudhary, KW, et al. (2004). Răspunsurile anormale dependente de frecvență reprezintă semnătura fiziopatologică a insuficienței contractile în miocardul uman. J Mol Cell Cardiol, 36, 33-42.

Harding, SE, Jones, SM, O'Gara, P., et al. (1992). Miocite ventriculare izolate din inima umană în deficiență și nedefectare: relația dintre vârsta și starea clinică a pacienților cu răspunsul la izoproterenol. J Mol Cell Cardiol, 24, 549-564.

Davies, CH, Davia, K., Bennett, JG, et al. (1995). Contracție redusă și răspuns de frecvență alterat al miocitelor ventriculare izolate de la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 92, 2540-2549.

Gwathmey, JK, Copelas, L., MacKinnon, R., et al. (1987). Manipularea anormală a calciului intracelular în miocard de la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Circ Res, 61, 70-76.

Antoons, G., Oros, A., Bito, V., et al. (2007). Baza celulară pentru aritmiile ventriculare declanșate care apar în cadrul hipertrofiei compensate și insuficienței cardiace: considerații pentru diagnostic și tratament. JElectrocardiol, 40, S8-S14.

Chakir, K., Daya, SK, Tunin, RS, et al. (2008). Inversarea apoptozei globale și a activării regionale a stresului kinazei prin resincronizare cardiacă. Circulație, 117, 13691377.

Chen, X., Zhang, X., Kubo, H., și colab. (2005). Reticulul sarcoplasmatic indus de influxul de Ca2+ Supraîncărcarea cu Ca2+ determină apoptoză dependentă de mitocondrii în miocitele ventriculare. Circ Res, 97, 1009-1017.

Diwan, A., Matkovich, SJ, Yuan, Q., și colab. (2009). Crossta k reticul endoplasmatic-mitocondrii în moartea celulelor murine mediată de NIX. J Clin Invest, 119, 203-212.

Nakayama, H., Chen, X., Baines, CP, et al. (2007). Ca2+- și necroza cardiomiocitelor dependente de mitocondrii ca mediator primar al insuficienței cardiace. J Clin Invest, 117, 24312444.

Molkentin, JD (2006). Dihotomia Ca2+ în inimă: contracție versus semnalizare intracelulară. J Clin Invest, 116, 623-626.

Kiss, E., Ball, NA, Kranias, EG, et al. (1995). Modificări diferențiale ale nivelurilor de proteine Ca(2+)-ATPazei reticulare sarcoplasmatice ale fosfolambanului cardiac. Efecte asupra transportului și mecanicii de Ca2+ în hipertrofia compensată de suprasarcină de presiune și insuficiență cardiacă congestivă. Circ Res, 77, 759-764.

Kranias, EG, & Bers, DM (2007). Calciu și cardiomiopatii. Subcell Biochem, 45, 523-537.

Mattiello, JA, Margulies, KB, Jeevanandam, V., et al. (1998). Contribuția schimbului de sodiu-calciu în mod invers la contracțiile în miocitele ventriculare stângi umane eșuate. Cardiovasc Res, 37, 424-431.

Bassani, JW, Yuan, W., & Bers, DM (1995). Eliberarea fracționată de SR Ca este reglată de conținutul de Ca trigger și SR Ca din miocitele cardiace. Am J Physiol, 268, C1313-C1319.

Quaile, MP, Rossman, EI, Berretta, RM, et al. (2007). Încărcarea redusă de Ca(2+) a reticulului sarcoplasmatic mediază rezerve contractile afectate în suprasolicitarea presiunii ventriculare drepte. J Mol Cell Cardiol, 43, 552-563.

Pieske, B., Maier, LS, Bers, DM, et al. (1999). Manipularea Ca2+ și conținutul de Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic în miocardul uman izolat, cu și fără eșec. Circ Res, 85, 38-46.

Weber, CR, Piacentino, V., III, Ginsburg, KS, et al. (2002). Na(+)-Ca(2+) schimbă curent și submembrană [Ca(2+)] în timpul potențialului de acțiune cardiacă. Circ Res, 90, 182-189.

Weber, CR, Piacentino, V., III, Margulies, KB, et al. (2002). Influxul de calciu prin I(NCX) este favorizat în miocitele ventriculare umane eșuate. Ann NY Acad Sci, 976, 478-479.

Nuss, HB și Houser, SR (1991). Dependența de tensiune a contracției și a curentului de calciu în miocitele ventriculare feline sever hipertrofiate. J Mol Cell Cardiol, 23, 717-726.

Kleiman, RB și Houser, SR (1988). Curenții de calciu în miocite ventriculare feline izolate normale și hipertrofiate. Am J Physiol, 255, H1434-H1442.

Mukherjee, R., Hewett, KW, Walker, JD, et al. (1998). Modificări ale abundenței și funcției canalelor de calciu de tip L în timpul tranziției la insuficiența cardiacă congestivă indusă de stimulare. Cardiovasc Res, 37, 432-444.

Li, S., Margulies, KB, Cheng, H., și colab. (1999). Curentul de calciu și tranzitorii de calciu sunt deprimați în miocitele ventriculare umane eșuate și se recuperează la pacienții susținuți cu dispozitive de asistență ventriculară stângă (rezumat). Circulatie, 100, I60.

El, J., Conklin, MW, Foell, JD și colab. (2001). Reducerea densității tubilor transversali și a canalelor de Ca(2+) de tip L în insuficiența cardiacă indusă de tahicardie canină. Cardiovasc Res, 49, 298-307.

Chen, X., Piacentino, V., III, Furukawa, S., et al. (2002). Densitatea și reglarea canalului de Ca2+ de tip L sunt modificate în miocitele ventriculare umane eșuate și se recuperează după sprijinul cu dispozitive de asistență mecanică. Circ Res, 91, 517-524.

Schroder, F., Handrock, R., Beuckelmann, DJ și colab. (1998). Disponibilitate crescută și probabilitate deschisă ca canalele unice de calciu de tip L să se defecteze în comparație cu ventriculul uman nedefectuos. Circulation, 98, 969-976.

Sipido, KR, Stankovicova, T., Flameng, W., et al. (1998). Dependența de frecvență a eliberării de Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic în miocitele ventriculare umane din insuficiența cardiacă în stadiu terminal. Cardiovasc Res, 37, 478-488.

Piacentino, V., III, Dipla, K., Gaughan, JP, et al. (2000). Eliberarea de Ca2+ dependentă de tensiune din SR a miocitelor ventriculare feline este explicată prin eliberarea de Ca2+ indusă de Ca2+. J Physiol, 523 (pt 3), 533-548.

Gomez, AM, Valdivia, HH, Cheng, H. și colab. (1997). Cuplaj defectuos excitație-contracție în hipertrofia cardiacă experimentală și insuficiență cardiacă. Science, 276, 800-806.

Lindner, M., Erdmann, E., & Beuckelmann, DJ (1998). Conținutul de calciu al reticulului sarcoplasmatic în miocite ventriculare izolate de la pacienții cu insuficiență cardiacă terminală. J Mol Cell Cardiol, 30, 743-749.

Li, S., Margulies, KB, Cheng, H., şi colab. (1999). Curentul de calciu și tranzitorii de calciu sunt deprimați în miocitele ventriculare umane eșuate și se recuperează la pacienții susținuți cu dispozitive de asistență ventriculară stângă (rezumat). Circulatie, 100, I60.

Piacentino, V., III, Weber, CR, Chen, X., et al. (2003). Baza celulară a tranzitorilor anormali de calciu a miocitelor ventriculare umane eșuate. Circ Res, 92, 651-658.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă în inimile care suferă. Cell, 101, 365-376.

Wehrens, XH, Lehnart, SE, Reiken, S., şi colab. (2006). Fosforilarea PKA a receptorului de rianodină/canal de eliberare a calciului: un mediator critic al progresiei insuficienței cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 511-518.

Eisner, DA, Kashimura, T., O'Neill, SC, et al. (2009). Ce rol joacă modularea receptorului de rianodină în inotropia și aritmogeneza cardiacă? J Mol Cell Cardiol, 46, 474-481.

Tateishi, H., Yano, M., Mochizuki, M., et al. (2009). Interacțiuni defectuoase domeniu-domeniu în interiorul receptorului de rianodină ca o cauză critică a scurgerii diastolice de Ca2+ în inimile care suferă de defecțiuni. Cardiovasc Res, 81, 536-545.

Li, Y., Kranias, EG, Mignery, GA, şi colab. (2002). Fosforilarea proteinei kinazei A a receptorului de rianodină nu afectează scânteile de calciu din miocitele ventriculare de șoarece. Circ Res, 90, 309-316.

Chelu, MG, Sarma, S., Sood, S., et al. (2009). Scăparea de Ca2+ a reticulului sarcoplasmatic mediată de calmodulin kinaza II promovează fibrilaţia atrială la șoareci. J Clin Invest, 119, 1940-1951.

Schwinger, RH, Bohm, M., Schmidt, U., şi colab. (1995). Niveluri de proteine neschimbate ale SERCA II și fosfolamban, dar a redus absorbția de Ca2+ și activitatea de Ca2+-ATPază a reticulului sarcoplasmatic cardiac de la pacienții cu cardiomiopatie dilatată, în comparație cu pacienții cu inimi nedefectuoase. Circulation, 92, 3220-3228.

Movsesian, MA, Bristow, MR și Krall, J. (1989). Captarea de Ca2+ de către reticulul sarcoplasmatic cardiac de la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circ Res, 65, 1141-1144.

Kubo, H., Margulies, KB, Piacentino, V., III, et al. (2001). Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă în stadiu terminal tratați cu antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici au îmbunătățit abundența proteinelor reglatoare ale calciului miocitelor ventriculare. Tiraj, 104, 1012-1018.

Hajjar, RJ, Zsebo, K., Deckelbaum, L., et al. (2008). Proiectarea unui studiu de fază 1/2 de administrare intracoronară a AAV1/SERCA2a la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 14, 355-367.

Miyamoto, MI, del Monte, F., Schmidt, U., et al. (2000). Transferul de gene adenovirale al SERCA2a îmbunătățește funcția ventriculară stângă la șobolanii cu bandă aortică în tranziție la insuficiența cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 793-798.

Schmidt, U., del Monte, F., Miyamoto, MI, et al. (2000). Restaurarea funcției diastolice în inimile de șobolan senescente prin transferul genei adenovirale al reticulului sarcoplasmatic Ca2+-ATPaza. Tiraj, 1, 790-796.

Minamisawa, S., Hoshijima, M., Chu, G., et al. (1999). Interacțiunea cronică fosfolamban-reticulul sarcoplasmic ATPazei de calciu este defectul critic de ciclizare a calciului în cardiomiopatia dilatativă. Cell, 99, 313-322.

Rockman, HA, Chien, KR, Choi, DJ și colab. (1998). Exprimarea unui inhibitor al receptorului beta-adrenergic kinazei 1 previne dezvoltarea insuficienței miocardice la șoarecii țintiți de gene. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 7000-7005.

Kirchberger, MA, Tada, M., & Katz, AM (1974). Reacția de fosforilare catalizată de proteinkinază dependentă de adenozină 3’:5’-monofosfat și relația sa cu transportul calciului în reticulul sarcoplasmatic cardiac. J Biol Chem, 249, 6166-6173.

Meyer, M., Bluhm, WF, He, H., și colab. (1999). Raportul fosfolamban la SERCA2 controlează relația forță-frecvență. Am J Physiol, 276, H779-H785.

Schmidt, U., Hajjar, RJ, Kim, CS, et al. (1999). Insuficiență cardiacă umană: stimularea cAMP a activității SR Ca(2+)-ATPazei și nivelul de fosforilare a fosfolambanului. Am J Physiol, 277, H474-H480.

Huang, B., Wang, S., Qin, D., și colab. (1999). Nivelul scăzut de fosforilare bazală a fosfolambanului în ventriculul de șobolan remodelat postinfarct: rolul căii beta-adrenergice, proteinei Gi, fosfodiesterazei și fosfatazelor. Circ Res, 85, 848-855.

DeWitt, MM, MacLeod, HM, Soliven, B., și colab. (2006). Eliminarea fosfolambanului R14 are ca rezultat o cardiomiopatie dilatată ereditară, ușoară, cu debut tardiv. J Am Coll Cardiol, 48, 1396-1398.

Eisner, DA, Lederer, WJ și Vaughan-Jones, RD (1984). Relația cantitativă dintre tensiunea de contracție și activitatea intracelulară a sodiului în fibrele Purkinje cardiace de oaie. J Physiol, 355, 251-266.

Chaudhary, KW, Rossman, EI, Piacentino, V., III, et al. (2004). Ciclul miocardic alterat al Ca2+ după suportul dispozitivului de asistență al ventriculului stâng în inima umană defectă. J Am Coll Cardiol, 44, 837-845.

Hasenfuss, G., Meyer, M., Schillinger, W., şi colab. (1997). Proteinele de manipulare a calciului în inima umană defectuoasă. Basic Res Cardiol, 92(suppl 1), 87-93.

Bers, DM și Bridge, JH (1989). Relaxarea mușchiului ventricular de iepure prin schimb Na-Ca și pompa de calciu a reticulului sarcoplasmatic. Rianodină și sensibilitate la tensiune. Circ Res, 65, 334-342.

Bridge, JH, Ershler, PR și Cannell, MB (1999). Proprietățile scânteilor de Ca2+ evocate de potențialele de acțiune în miocitele ventriculare de șoarece. J Physiol, 518, 469-478.

Yao, A., Su, Z., Nonaka, A., et al. (1998). Efectele supraexprimării schimbătorului de Na+-Ca2+ asupra tranzitorilor Ca2+ i în miocitele ventriculare murine. Circ Res, 82, 657-665.

Hasenfuss, G., Reinecke, H., Studer, R., et al. (1994). Relația dintre funcția miocardică și expresia reticulului sarcoplasmatic Ca2+-ATPazei în miocardul uman eșuat și nedefectuos. Circ Res, 75, 434-442.

Murphy, AM, Kogler, H., Georgakopoulos, D., și colab. (2000). Model de șoarece transgenic al miocardului uluit. Science, 287, 488-491.

Solaro, RJ și Rarick, HM (1998). Troponina și tropomiozina: proteine care pornesc și reglează activitatea miofilamentelor cardiace. Circ Res, 83, 471-480.

Greene, LE și Eisenberg, E. (1980). Legarea prin cooperare a subfragmentului de miozină-1 la complexul actină-troponină-tropomiozină. Proc Natl Acad Sci USA, 77, 2616-2620.

Engel, PL, Kobayashi, T., Biesiadecki, B., et al. (2007). Identificarea unei regiuni a troponinei I importantă în semnalizarea activării dependente de punte încrucișată a miofilamentelor cardiace. J Biol Chem, 282, 183-193.

Rice, JJ, Wang, F., Bers, DM, et al. (2008). Model aproximativ de activare cooperativă și ciclism crossbridge în mușchiul cardiac folosind ecuații diferențiale obișnuite. Biophys J, 95, 2368-2390.

Allen, DG, & Kurihara, S. (1982). Efectele lungimii mușchilor asupra tranzitorilor intracelular de calciu în mușchiul cardiac al mamiferelor. J Physiol, 327, 79-94.

Hibberd, MG și Jewell, BR (1982). Producția de forță dependentă de calciu și lungime în mușchiul ventricular de șobolan. J Physiol, 329, 527-540.

Allen, DG și Kentish, JC (1985). Baza celulară a relației lungime-tensiune în mușchiul cardiac. J Mol Cell Cardiol, 17, 821-840.

Konhilas, JP, Irving, TC și de Tombe, PP (2002). Sensibilitatea miofilamentului la calciu în trabeculele cardiace de șobolan cu piele: rolul distanței dintre filamente. Circ Res, 90, 59-65.

Cazorla, O., Wu, Y., Irving, TC, et al. (2001). Modularea pe bază de titin a sensibilității la calciu a tensiunii active în miocite cardiace cu piele de șoarece. Circ Res, 88, 1028-1035.

Cazorla, O., Szilagyi, S., Vignier, N., et al. (2006). Modulațiile de lungime și protein kinazei A ale miocitelor la șoarecii cu deficit de proteină C care leagă miozina cardiacă. Cardiovasc Res, 69, 370-380.

Tachampa, K., Wang, H., Farman, GP, și colab. (2007). Troponina I treonina cardiacă 144: rol în activarea dependentă de lungimea miofilamentului. Circ Res, 101, 1081-1083.

Holubarsch, C., Ruf, T., Goldstein, DJ și colab. (1996). Existența mecanismului Frank-Starling în inima umană defectuoasă. Investigații asupra nivelurilor de organe, țesuturi și sarcomere. Circulation, 94, 683-689.

Alcalai, R., Seidman, JG și Seidman, CE (2008). Bazele genetice ale cardiomiopatiei hipertrofice: de la bancă la clinici. J Cardiovasc Electrophysiol, 19, 104-110.

Kamisago, M., Sharma, SD, DePalma, SR, et al. (2000). Mutații în genele proteinei sarcomere ca cauză a cardiomiopatiei dilatate. NEngl J Med, 343, 1688-1696.

Soor, GS, Luk, A., Ahn, E., et al. (2009). Cardiomiopatie hipertrofică: înțelegerea actuală și obiectivele tratamentului. J Clin Pathol, 62, 226-235.

Ojamaa, K., Samarel, AM, Kupfer, JM, et al. (1992). Efectele hormonilor tiroidieni asupra expresiei genei cardiace independent de creșterea cardiacă și sinteza proteinelor. Am J Physiol, 263, E534-E540.

Miyata, S., Minobe, W., Bristow, MR, et al. (2000). Expresia izoformei lanțului greu al miozinei în inima umană în defecțiune și nedefectuoasă. Circ Res, 86, 386-390.

Korte, FS, Herron, TJ, Rovetto, MJ și colab. (2005). Puterea de ieșire este legată liniar de conținutul de MyHC din miocitele cu piele de șobolan și inimile de lucru izolate. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 289, H801-H812.

Metzger, JM, Wahr, PA, Michele, DE, et al. (1999). Efectele comutării izoformei lanțului greu al miozinei asupra dezvoltării tensiunii activate de Ca2+ în miocite cardiace adulte unice. Circ Res, 84, 1310-1317.

van Rooij, E., Sutherland, LB, Qi, X., et al. (2007). Controlul creșterii cardiace dependente de stres și al expresiei genelor printr-un microARN. Science, 316, 575-579.

Adachi, S., Ito, H., Tamamori, M., et al. (1998). ARNm de alfa-actină scheletică și musculară netedă în probe de biopsie endomiocardică ale pacienților cu cardiomiopatie dilatată. Life Sci, 63, 1779-1791.

Morano, M., Zacharzowski, U., Maier, M., et al. (1996). Reglarea contractilității inimii umane de către izoformele esențiale ale lanțului ușor de miozină. J Clin Invest, 98, 467-473.

Ritter, O., Luther, HP, Haase, H., şi colab. (1999). Exprimarea lanțurilor ușoare de miozină atrială, dar nu a lanțurilor grele de alfa-miozină este corelată in vivo cu creșterea funcției ventriculare la pacienții cu cardiomiopatie obstructivă hipertrofică. J Mol Med, 77, 677-685.

Lahmers, S., Wu, Y., Call, DR, et al. (2004). Controlul dezvoltării exprimării izoformei titinei și rigidității pasive în miocardul fetal și neonatal. Circ Res, 94, 505-513.

Makarenko, I., Opitz, CA, Leake, MC, et al. (2004). Modificări ale rigidității pasive cauzate de reglarea în sus a izoformelor de titină conforme în inimile cu cardiomiopatie dilatată umană. Circ Res, 95, 708-716.

van Heerebeek, L., Borbely, A., Niessen, HW, et al. (2006). Structura și funcția miocardică diferă în insuficiența cardiacă sistolică și diastolică. Tiraj, 113, 1966-1973.

Wolff, MR, Buck, SH, Stoker, SW, și colab. (1996). Sensibilitatea miofibrilare la calciu la tensiunea izometrică este crescută în cardiomiopatiile dilatate umane: rolul fosforilării proteinelor mediate beta-adrenergic alterate. J Clin Invest, 98, 167-176.

Kentish, JC, McCloskey, DT, Layland, J., și colab. (2001). Fosforilarea troponinei I de către protein kinaza A accelerează relaxarea și cinetica ciclului încrucișat în mușchiul ventricular al șoarecelui. Circ Res, 88, 1059-1065.

Kulikovskaya, I., McClellan, G., Flavigny, J., și colab. (2003). Efectul legării MyBP-C de actină asupra contractilității mușchiului inimii. J Gen Physiol, 122, 761-774.

Tong, CW, Stelzer, JE, Greaser, ML și colab. (2008). Accelerarea cineticii punților transversale de către protein kinaza A fosforilarea proteinei C care leagă miozina cardiacă modulează funcția cardiacă. Circ Res, 103, 974-982.

Stelzer, JE, Patel, JR, Walker, JW și colab. (2007). Roluri diferențiate ale proteinei C care leagă miozina cardiacă și troponinei I cardiace în răspunsurile forței miofibrilare la fosforilarea proteinei kinazei A. Circ Res, 101, 503-511.

Herron, TJ, Korte, FS și McDonald, KS (2001). Puterea de ieșire este crescută după fosforilarea proteinelor miofibrilare în miocite cardiace cu piele de șobolan. Circ Res, 89, 1184-1190.

Hamdani, N., de Waard, M., Messer, AE, et al. (2008). Disfuncția miofilamentului în bolile cardiace de la șoareci la bărbați. J Muscle Res Cell Motil, 29, 189-201.

Zakhary, DR, Moravec, CS, Stewart, RW, et al. (1999). Fosforilarea troponinei-I dependentă de protein kinaza A (PKA) și subunitățile de reglare a PKA sunt scăzute în cardiomiopatia dilatativă umană. Circulation, 99, 505-510.

Gwathmey, JK și Hajjar, RJ (1990). Efectul activării proteinei kinazei C asupra funcției reticulului sarcoplasmatic și a sensibilității miofibrilare aparente la Ca2+ în mușchii intacți și cu piele din miocardul uman normal și bolnav. Circ Res, 67, 744752.

Noland, TA, Jr., Raynor, RL, & Kuo, JF (1989). Identificarea situsurilor fosforilate în troponina I cardiacă bovină și troponina T de către protein kinaza C și activitatea comparativă a substratului peptidelor sintetice care conțin situsurile de fosforilare. J Biol Chem, 264, 20778-20785.

Noland, TA, Jr., Guo, X., Raynor, RL, și colab. (1995). Mutant de troponina I cardiacă. Fosforilarea prin protein kinazele C și A și reglarea MgATPazei stimulate de Ca(2+) a actomiozinei S-1 reconstituite. J Biol Chem, 270, 25445-25454.

Montgomery, DE, Chandra, M., Huang, Q., et al. (2001). Încorporarea transgenică a TnT scheletic în miofilamentele cardiace tocește deprimarea forței mediată de PKC. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280, H1011-H1018.

Sumandea, MP, Pyle, WG, Kobayashi, T., et al. (2003). Identificarea unui rest de fosforilare a proteinei kinazei C critice din punct de vedere funcțional al troponinei cardiace T. J Biol Chem, 278, 35135-35144.

Noguchi, T., Hunlich, M., Camp, PC, et al. (2004). Modularea pe bază de filamente subțiri a performanței contractile în insuficiența cardiacă umană. Circulation, 110, 982-987.

van der Velden, J., Narolska, NA, Lamberts, RR, et al. (2006). Efectele funcționale ale fosforilării miofilamentului mediată de protein kinaza C în miocardul uman. Cardiovasc Res, 69, 876-887.

Belin, RJ, Sumandea, MP, Allen, EJ, et al. (2007). Fosforilarea proteinei miofilamentului indusă de protein kinaza C-alfa contribuie la disfuncția miofilamentului în insuficiența cardiacă congestivă experimentală. Circ Res, 101, 195-204.

Yamasaki, R., Wu, Y., McNabb, M., și colab. (2002). Protein kinaza A fosforilează domeniul N2B specific cardiac al titinei și reduce tensiunea pasivă în miocitele cardiace de șobolan. Circ Res, 90, 1181-1188.

Kruger, M., Kotter, S., Grutzner, A., și colab. (2009). Protein kinaza G modulează rigiditatea pasivă a miocardului uman prin fosforilarea arcurilor de titină. Circ Res, 104, 87-94.

Kruger, M. și Linke, WA (2009). Semnalizarea mecanică pe bază de titin în miocardul normal și în deficiență. J Mol Cell Cardiol, 46, 490-498.

Borbely, A., van der Velden, J., Papp, Z., et al. (2005). Rigiditatea cardiomiocitelor în insuficiența cardiacă diastolică. Circulation, 111, 774-781.

Takimoto, E., Champion, HC, Li, M., et al. (2005). Inhibarea cronică a fosfodiesterazei GMP ciclice 5A previne și inversează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 11, 214-222.

Salloum, FN, Abbate, A., Das, A., et al. (2008). Sildenafilul (Viagra) atenuează cardiomiopatia ischemică și îmbunătățește funcția ventriculară stângă la șoareci. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294, H1398-H1406.

Hein, S., Scheffold, T., & Schaper, J. (1995). Ischemia induce modificări precoce ale proteinelor citoscheletice și contractile în miocardul uman bolnav. J Thorac Cardiovasc Surg, 110, 89-98.

Gao, WD, Atar, D., Backx, PH și colab. (1995). Relația dintre calciul intracelular și forța contractilă în miocardul stupefiat. Dovezi directe pentru scăderea răspunsului miofilamentului Ca2+ și modificarea funcției diastolice în mușchiul ventricular intact. Circ Res, 76, 1036-1048.

McDonough, JL, Arrell, DK și Van Eyk, JE (1999). Degradarea troponinei I și formarea complexului covalent însoțesc ischemia/leziunea de reperfuzie miocardică. Circ Res, 84, 9-20.

Murphy, AM (2006). Insuficiență cardiacă, asomare miocardică și troponina: un regulator cheie al miofilamentului cardiac. Congest Heart Fail, 12, 32-38, test 39-40.

Feng, J., Schaus, BJ, Fallavollita, JA, et al. (2001). Preîncărcarea induce degradarea troponinei I independent de ischemia miocardică. Tiraj, 103, 2035-2037.

Lu, XY, Chen, L., Cai, XL, et al. (2008). Supraexprimarea proteinei de șoc termic 27 protejează împotriva disfuncției cardiace induse de ischemie/reperfuzie prin stabilizarea troponinei I și T. Cardiovasc Res, 79, 500-508.

Arai, M., Alpert, NR, MacLennan, DH, et al. (1993). Modificări ale expresiei genei reticulului sarcoplasmatic în insuficiența cardiacă umană. Un posibil mecanism pentru modificări ale proprietăților sistolice și diastolice ale miocardului defect. Circ Res, 72, 463-469.

Meyer, M., Bluhm, WF, He, H., şi colab. (1995). Modificări ale proteinelor reticulului sarcoplasmatic în cardiomiopatia dilatativă umană eșuată. Circulation, 92, 778-784.

Movsesian, MA, Kirimi, M., Green, K., et al. (1994). Ca2+ care transportă ATPază, fosfolamban și niveluri de calsequestrin în miocardul uman nedefectuos și nefuncțional. Circulation, 90, 653-657.

Takahashi, T., Allen, PD, Lacro, RV și colab. (1992). Exprimarea receptorului de dihidropiridină (canal Ca2+) și a genelor calsequestrinei în miocardul pacienților cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. J Clin Invest, 90, 927-935.

Rasmussen, RP, Minobe, W. și Bristow, MR (1990). Locurile de legare a antagonistului de calciu în miocardul ventricular uman cu eșec și fără eșec. Biochem Pharmacol, 39, 691-696.

Mewes, T., & Ravens, U. (1994). Curenții de calciu de tip L ai miocitelor umane din ventriculul inimii nedefectuoase și din atriu. J Mol Cell Cardiol, 26, 1307-1320.

Beuckelmann, DJ și Erdmann, E. (1992). Curenți de Ca2+ și tranzitori intracelulari de Ca2+ i- în miocite ventriculare individuale izolate din miocardul uman cu defecțiune terminală. Basic Res Cardiol, 87(suppl 1), 235-243.

Li, S., Margulies, KB, Cheng, H., şi colab. (1999). Curentul de calciu și tranzitorii de calciu sunt deprimați în miocitele ventriculare umane eșuate și se recuperează la pacienții susținuți cu dispozitive de asistență ventriculară stângă (rezumat). Circulatie, 100, I60.

Brillantes, AM, Allen, P. și Takahash, IT (1992). Diferențele în exprimarea canalului cardiac de eliberare a calciului (receptorul de rianodină) în miocard de la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal cauzat de cardiomiopatie ischemică față de cardiomiopatie dilatată. Circ Res, 71, 18-26.

Go, LO, Moschella, MC, Watras, J., et al. (1995). Reglarea diferențială a două tipuri de canale de eliberare a calciului intracelular în timpul insuficienței cardiace în stadiu terminal. J Clin Invest, 95, 888-894.

Schillinger, W., Meyer, M., Kuwajima, G., şi colab. (1996). Niveluri de proteine ale receptorului 47 de rianodină nealterate în cardiomiopatia ischemică. Mol Cell Biochem, 160-161, 297-302.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă I în inimile care suferă de defecțiuni. Cell, 101, 365-376.

Mercadier, JJ, Lonpre, AM, Duc, P., et al. (1990). Modificarea expresiei genei Ca2+-ATPazei reticulului sarcoplasmatic I în ventriculul uman în timpul insuficienței cardiace în stadiu terminal.

J Clin Invest, 85(1), 305-309.

Schwinger, RH, Wang, J., Frank, K., și colab. (1995). Niveluri de proteine neschimbate ale SERCA 3 II și fosfolamban, dar a redus absorbția de Ca2+ și activitatea Ca2+-ATPazei a reticulului sarcoplasmatic cardiac de la pacienții cu cardiomiopatie dilatată, comparativ cu pacienții cu inimi nedefectuoase. Circulation, 92, 3220-3228.

Linck, BB, Oknik, P., Eschenhagen, T., și colab. (1996). Expresia ARN mesager și cuantificarea imunologică a fosfolambanului și a SR-Ca2+ATPazei în inimile umane care eșuează și nu. Cardiovasc Res, 31, 625-632.

Schmidt, U., Hajjar, RJ, Helm, PA, et al. (1998). Contribuția activității anormale a ATPazei reticulului sarcoplasmatic la disfuncția sistolică și diastolică în insuficiența cardiacă umană. J Mol Cell Cardiol, 30, 1929-1937.

Movsesian, MA, Bristow, MR și Krall, J. (1989). Captarea de Ca2+ de către reticulul sarcoplasmatic cardiac de la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circ Res, 65, 1141-1144.

Studer, R., Reinecke, H., Bilger, J., et al. (1994). Expresia genică a schimbătorului Na+-Ca2+ cardiac în insuficiența cardiacă umană în stadiu terminal. Circ Res, 75, 443-453.

Flesch, M., Schwinger, RH, Schiffer, F., şi colab. (1996). Dovezi pentru relevanța funcțională a unei expresii îmbunătățite a schimbătorului Na+-Ca2+ în miocardul uman defect. Circulation, 94, 992-1002.

Schwinger, RH, Munch, G., Bolck, B., şi colab. (1999). Niveluri reduse de proteine alfa1, alfa3 și beta1-izoforme ale pompei de sodiu și activitate Na+-K+-ATPazei, dar niveluri nemodificate de proteine schimbătoare de Na+-Ca2+ în insuficiența cardiacă umană. Circulation, 99, 2105-2112.

Kavaler, F. și Morad, M. (1966). Efectele paradoxale ale epinefrinei asupra cuplării excitație-contracție în mușchiul cardiac. Circ Res, 18, 492-501.

Zeller, R., Ivandic, BT, Ehlermann, P., et al. (2006). Screening-ul mutațiilor la scară largă la pacienții cu cardiomiopatie dilatată sau hipertrofică: studiu cu pilot folosind DGGE. JMolMed, 84, 682-691.

Solaro, RJ, Moir, AJ și Perry, SV (1976). Fosforilarea troponinei I și efectul inotrop al adrenalinei în inima perfuzată de iepure. Nature, 262, 615-617.

Wang, H., Grant, JE, Doede, CM, et al. (2006). PKC-betaII sensibilizează miofilamentele cardiace la Ca2+ prin fosforilarea troponinei I pe treonina-144. J Mol Cell Cardiol, 41, 823-833.

Meder, B., Laufer, C., Hassel, D., şi colab. (2009). O singură serină la capătul carboxil al lanțului 1 al miozinei esențiale cardiace controlează contractilitatea cardiomiocitelor in vivo. Circ Res, 104, 650-659.

Olsson, MC, Patel, JR, Fitzsimons, DP și colab. (2004). Fosforilarea lanțului ușor al miozinei bazale este un factor determinant al sensibilității la Ca2+ la forță și al dependenței de activare a cineticii dezvoltării forței miocardice. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H2712-H2718.

Jacques, AM, Briceno, N., Messer, AE, et al. (2008). Fenotipul molecular al miozinei cardiace umane asociat cu cardiomiopatia obstructivă hipertrofică. Car- diovasc Res, 79, 481-491.

CAPITOLUL 4

Capacitatea de regenerare a organelor este o proprietate de o importanță deosebită în organismele cu o durată lungă de viață. Conservarea componentelor fiecărui țesut și integrarea lor funcțională este esențială pentru supraviețuire. Daunele creează o barieră în calea restitutio ad integrum și promovează inițierea unui proces de reparare care duce la

dezvoltarea unei cicatrici. Formarea cicatricilor este crucială pentru manipularea rapidă și izolarea leziunii de țesutul sănătos, prevenind o cascadă de evenimente dăunătoare necontrolate. Cu toate acestea, cicatricea nu posedă proprietățile țesutului nevătămat și, prin urmare, afectează negativ performanța generală a organului. În ciuda prezenței celulelor stem adulte rezidente în mai multe organe, repararea țesuturilor implică formarea de cicatrici.1-3 Repararea țesuturilor la embrioni este rapidă, eficientă și fără cicatrici.4-7 Rănile cutanate la embrionul timpuriu de mamifer se vindecă cu restitutio ad integrum, în timp ce rănile la adulți au ca rezultat cicatrici. Cea mai importantă diferență între aceste două afecțiuni implică răspunsul inflamator. În rănile embrionare, în regiunea afectată este prezent un număr mai mic de celule inflamatorii mai puțin diferențiate, iar factorii de creștere care se acumulează la locul de vindecare sunt diferiți de cei de la adult.4-7-8 Prin urmare, modularea răspunsului inflamator poate îmbunătăți repararea organelor adulte, dar îndepărtarea acestor semnale extrinseci poate interfera cu regenerarea pe termen lung. Celulele stem rezidente sau celulele progenitoare exogene administrate în apropierea leziunii pot modifica micromediul secretând citokine care favorizează homing-ul, creșterea și diferențierea celulelor.9-12 Îmbunătățirea creșterii intrinseci de către celulele stem rezidente sau nerezidente constituie baza regenerării miocardice. Deși 11 laboratoare independente au identificat celule progenitoare cardiace (CPC) în inima adultului13-25, controversa privind regenerarea miocitelor nu a fost încă rezolvată.20-28 Se pun în continuare întrebări privind funcția CPC și mecanismele care modulează turnover-ul miocitelor odată cu îmbătrânirea și repararea cardiacă în prezența stărilor patologice. În mod similar, plasticitatea celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă (BMPC) și în special capacitatea lor de a transdiferenția și de a dobândi descendența miocitelor a fost contestată și date în favoarea12,29-30 sau contra37-44 continuă să apară în literatură (pentru revizuire vezi Leri45).

TERAPIA CELULARĂ

Celulele progenitoare endoteliale, celulele mononucleare ale măduvei osoase și celulele CD34-pozitive au fost administrate la pacienții afectați de infarct miocardic acut, insuficiență cardiacă ischemică cronică și angină refractară.40-02 Aceste intervenții au avut rezultate pozitive documentând nu numai fezabilitatea și siguranța abordării funcționale a pacienților50, ci și efectele benefice asupra terapiei cardiace50. sunt în prezent înrolați în studii clinice mari (vezi capitolul 51), documentarea celulelor progenitoare adulte specifice cardiace a creat așteptări mari cu privire la utilizarea acestei noi celule pentru gestionarea bolilor umane. Teoretic, celulă cea mai logică și cea mai puternică care poate fi folosită pentru repararea cardiacă este CPC.00-08. Este intuitiv evident că, dacă inima adultă posedă un grup de celule primitive, nediferențiate, multipotente, aceste celule trebuie testate mai întâi înainte de a fi explorate celule mai complexe și necunoscute. Atracția acestei abordări este simplitatea ei. Regenerarea cardiacă ar fi realizată prin creșterea rotației normale a

CPC-uri

BMPC-uri

CPC-uri

BMPC-uri

O

MI acut

Colagen

Miocardul supraviețuitor

MI acut

Colagen

Miocardul supraviețuitor

CH 4

CPC-uri

BMPC-uri

CPC-uri

BMPC-uri

B

IM cronic

IM cronic

Baza celulară pentru repararea și regenerarea miocardului

FIGURA 4-1 CPC, BMPC și regenerarea miocardică. A și B, Rezultatul pozitiv sau negativ al regenerării miocardice mediată de injectarea de CPC și BMPC umane cu potențial distinct de creștere și/sau diferențiere este ilustrat schematic într-un model de infarct miocardic acut (A) și cronic (B) la animalele imunodeficiente. IM, infarct miocardic.

Important este că micromediul nefavorabil al infarctului variază cu timpul și vindecarea infarctului. Miocitele apoptotice și celulele vasculare sunt înlocuite cu necroză celulară

difuză, inflamație și cicatrici miocardice. Aceste caracteristici evolutive ale miocardului mort pot avea consecințe diferite asupra homing-ului, supraviețuirii, creșterii și diferențierii CPC și BMPC. Repararea cardiacă poate fi sever tocită în insuficiența cardiacă cronică postinfarct atât cu BMPC, cât și cu CPC, sau un tip de celulă ar putea fi mai puțin puternic decât celălalt. Dezbaterea continuă în domeniu în ceea ce privește varietatea celulelor implementate și dificultatea de a defini destinul celulelor livrate nu a favorizat un efort comun în comunitatea științifică; aceste întrebări critice nu au fost abordate într-o manieră colaborativă, cuprinzătoare. Diferențele dintre modelele experimentale, caracteristicile celulelor și modalitatea de livrare, împreună cu diferențele substanțiale în metoda de analiză a miocardului, au tulburat și mai mult înțelegerea efectelor reale ale celulelor injectate asupra structurii și funcției inimii deteriorate. Rezultatele foarte pozitive sunt contrastate de constatări complet negative, adăugând un nivel semnificativ de confuzie unui nou domeniu deja destul de complex și confuz de cercetare și terapie.34-41-43-07.

Controversa

Posibilitatea ca cardiomiocitele și vasele coronare să fie formate din celule progenitoare endogene și/sau exogene a promovat o schimbare profundă a paradigmei inimii, care a fost văzută de decenii ca o diferențiere terminală.

50 organ postmitotic. Această schimbare dramatică în înțelegerea comportamentului și funcției cardiace a provenit din observațiile făcute în anii 1940, care au continuat să se acumuleze de-a lungul anilor.75-70 Cu toate acestea, dezacordul care persistă între membrii comunității științifice de astăzi a fost prezent atunci și a continuat de aproape 70 de ani. Motivul controversei CH 4 este neclar, dar pare să reflecte poziții de nezdruncinat bazate pe convingeri preconcepute mai mult decât pe o analiză atentă și o luare în considerare adecvată a rezultatelor publicate.00-07-75 În cursul controversei, au fost făcute declarații recurente pentru a submina protocoalele tehnice utilizate în studiile care susțin existența regenerării cardiace. În mod constant, datele în favoarea regenerării miocardice sunt susținute a fi produsul artefactelor metodologice,41,70'79, ceea ce exclude orice interacțiune constructivă între laboratoare cu rezultate divergente.

Din păcate, vechea dogmă a condiționat profund cercetările de bază și clinice în cardiologie în ultimii 35 de ani.45,00 Premisa acestei lucrări este că cardiomiocitele suferă doar hipertrofie celulară și nu pot fi înlocuite nici prin intrarea în ciclul celular a unei subpopulații de miocite diferențiate neterminal, nici prin activarea celulelor primitive ale grupului de linie primitivă. Totuși, eforturile depuse pentru a introduce o perspectivă foarte dinamică a inimii au condus la identificarea și caracterizarea unui pool rezident de celule stem care pot genera miocite și EC și SMC organizate în vase coronariene.14 Această descoperire a creat o nouă dispută aprinsă cu privire la implementarea celulelor stem cardiace adulte în tratamentul insuficienței cardiace de origine ischemică și nonischemică. În mod colectiv, substratul care guvernează dezbaterea implică incapacitatea BMPC de a se transdiferenția și potențialul terapeutic limitat al CPC-urilor adulte pentru regenerarea miocardică.

TERAPIA CELULARĂ ȘI INFARCTUL MIOCARDICII

Rezultatele din laboratorul nostru* și altele1 au documentat că BMPC-urile și CPC-urile autologe promovează repararea cardiacă după infarctul miocardic acut, sugerând că ambele tipuri de celule pot avea implicații clinice importante pentru gestionarea bolii umane. Antigenul de celule stem c-kit este exprimat într-o populație de BMPC care sunt capabile să se diferențieze în cardiomiocite, SMC și EC restabilind în mare parte infarctele miocardice și performanța ventriculară. vivo.14-25-80-83 Prin urmare, kit-ul de epitop de celule stem a fost folosit pentru a izola celulele progenitoare din măduva osoasă și inimă; c-kit oferă un punct de referință uniform pentru compararea între BMPC și CPC. Prezența antigenului de celule stem c-kit a fost anterior asociată cu un comportament funcțional comparabil al celulelor progenitoare, indiferent dacă acestea provin din inimă sau din măduva osoasă. Deși această abordare ne permite să obținem o pregătire rezonabil omogenă a celulelor progenitoare, ea are limitări legate de starea neangajată sau angajată timpurie a celulelor, starea lor de repaus sau de ciclu și proprietățile lor migratoare. Cu toate acestea, colectarea claselor de celule progenitoare de către antigenele celulelor stem rămâne strategia cea mai rezonabilă și sensibilă până în prezent.

Mecanismele care ghidează orientarea celulelor stem în miocard nu sunt complet înțelese. Leziunile cardiace pot fi necesare pentru migrarea și grefarea pe termen lung a celulelor stem din miocard. În absența leziunilor tisulare,

*Referințe 14, 25, 29, 30, 33, 35, 80-83. ^ Referințe 12, 13, 15-23, 09-71, 73, 84-87. celulele stem implantate sunt într-un dezavantaj de creștere în raport cu celulele stem endogene. Miocardul ischemic oferă un micromediu care este deosebit de bogat în citokine, favorizând însămânțarea, supraviețuirea și creșterea celulelor progenitoare. Legarea SDF-1 de receptorul său CXCR4 este critică în promovarea homing-urilor BMPC la măduva osoasă și la organele îndepărtate,88-98, deși IGF-1 și HGF pot fi cruciale în opunerea semnalelor de moarte și, respectiv, în facilitarea migrației. Viabilitatea, translocarea și homing BMPC și CPC (Figura 4-2).92,100-102

Cât de nefavorabil devine miocardul cicatrizat pentru însămânțarea celulelor este necunoscut și o întrebare importantă. Grefarea CPC-urilor și a BMPC-urilor necesită formarea de aderenți și joncțiuni gap cu miocite rezidente și fibroblaste, care sunt celulele de susținere în nișe și ancorează celulele injectate la miocardul gazdă (Figura 4-3). CPC-urile pot fi mai bine echipate decât BMPC-urile pentru a coloniza inima, dar BMPC-urile pot avea un grad ridicat de plasticitate adaptându-și rapid fenotipul la micromediul cardiac. Cicatrizarea poate modifica într-un mod imprevizibil posibilitatea de regenerare cardiacă. Procesul de transdiferențiere poate modifica comportamentul de creștere al BMPC, care își poate pierde parțial capacitatea de a se diviza după achiziționarea fenotipului miocitelor. În mod similar, miocitele derivate din BMPC-uri pot avea limitări inerente în achiziționarea fenotipului adult. BMPC-urile pot avea un potențial de creștere, care este superior CPC-urilor, dar transdiferențierea ar putea afecta această caracteristică și CPC-urile pot constitui o formă mai puternică de terapie pentru repararea cardiacă. Opusul poate fi, de asemenea, adevărat și BMPC-urile pot păstra chiar și după transdiferențiere o capacitate de regenerare

mai puternică decât CPC-urile reprezentând celulele cele mai potrivite pentru inima deteriorată. Toate acestea sunt probleme critice care au nevoie de rezolvare, care au fost doar parţial investigate până acum.

Secțiunile ulterioare rezumă informațiile curente despre proprietățile de creștere ale BMPC și miocitelor derivate și CPC și descendența miocitelor pentru a stabili eficacitatea acestor clase de celule progenitoare pentru repararea cardiacă după infarct. O comparație directă între aceste două populații de celule pentru regenerarea miocardică nu a fost încă efectuată, dar s-au dobândit cunoștințe semnificative cu privire la capacitatea lor de a grefa și de a forma cardiomiocite care sunt integrate structural și funcțional cu miocardul receptor. În plus, au fost identificate limitări ale capacității BMPC și CPC de a diferenția și dobândi fenotipul cardiomiocitelor adulte, indicând noi domenii cruciale de investigare pentru a înțelege procesele biologice fundamentale care reglează funcția celulelor progenitoare.

Homing celule progenitoare

Mişcarea celulelor stem hematopoietice (HSC) din sângele periferic la măduva osoasă se numește homing și se caracterizează prin translocarea activă a HSC-urilor peste bariera endotelială sânge/măduvă osoasă și adăpostirea lor în nișele măduvei osoase. grefarea sunt reglementate prin mecanisme comune, grefarea este un proces pe termen lung care necesită diviziunea celulară și angajamentul descendenței celulelor stem.93,112 Aici, homingul nu se referă la migrarea celulelor din sânge și prin endoteliul coronarian către miocard, ci la migrarea celulelor eliberate în interiorul țesutului tunelului proteic interstițial prin intermediul receptorilor interstițiali ai tunelului proteic extracelular. (Figura 4-4).80,83 Acest proces condiţionează fracţiunea de celule progenitoare care în cele din urmă se găsesc în inimă şi conduc la

SDF-1

I SO 11 MI 6h 1

Baza Lig. Int. ApexBase Lig. BZ MI

120kDa_ -HIF-1a

-încărcare

I SO 1| MI 12h 1

Baza Lig. Int. ApexBase Lig. BZ MI

120kDa_ -HIF-1ct

I -încărcare

I SO 11 MI 6h 1

Baza Lig. Int. ApexBase Lig. BZ MI 10kDa_ _ _ ____ m -SDF-1

-încărcare

10 kDa

I SO 1| MI 12h 1

Baza Lig. Int. ApexBase Lig. BZ MI

_ ■=--> -SDF-1

-încărcare

O

otSMA vWf SA

otSMA vWf SA

aSMA SDF-1 vWf SA

10n,m |

aSMA SDF-1 vWf SA

10|im

EXPRESIA CXCR4

CH 4

Baza celulară pentru repararea și regenerarea miocardului

B C

FIGURA 4-2 Ischemia miocardică și calea HIF-1a-SDF-1. A, În ceea ce privește șobolanii operați simulat (SO), expresia HIF-1a și SDF-1 este îmbunătățită în miocardul ischemic la 6 și 12 ore după infarct. IM, infarct miocardic. B, Într-un model de ocluzie permanentă a arterei coronare descendente anterioare stângi, SDF-1 (verde) a fost neglijabil în arteriolele de rezistență situate deasupra ligaturii (panourile din stânga), dar a fost foarte exprimat în arteriole de sub ligatură (panourile din dreapta). Panourile centrale prezintă miocite (actina a-sarcomeric, roșu), EC (factor von Willebrand, alb) și SMC (actina a-mușchiului neted, magenta). C, CPC-urile exprimă CXCR4 la nivelurile de ARNm și proteine. Prezența CXCR4 (roșu) în CPC-uri c-kit-pozitive (verzi) a fost confirmată prin imunocitochimie.

regenerarea miocardică. Important, grefarea necesită exprimarea proteinelor de suprafață implicate în contactul celulă la celulă și conexiunea dintre celulele eliberate și compartimentul interstițial. celule progenitoare și celule suport.

Inima prezintă de obicei structuri discrete în interstițiu, unde CPC-urile sunt grupate împreună formând nișe cardiace. Documentația conform căreia nișele de celule stem sunt prezente în miocardul adult s-a bazat pe identificarea pungilor de CPC și pe detectarea contactului celulă la celulă dintre CPC și miocite și fibroblaste. În inimă și în alte organe care se reînnoiesc, celulele stem sunt conectate structural și funcțional la celulele de susținere prin proteine de joncțiune și de adeziune reprezentate de conexine și cadherine. molecule

de adeziune transmembranară, care au o dublă funcție; ele ancorează celulele stem la micromediu și promovează o discuție între celulele stem și între celulele stem și celulele de susținere.108,114,115 Nișele cardiace creează mediul permisiv necesar pentru rezidența, supraviețuirea și creșterea pe termen lung a CPC. măduva109-111,113,118,119 și creierul,120-122 oferind elemente de analogie pentru aceste organe. În măduva osoasă, osteoblastele și celulele stromale funcționează ca celule suport.109,111 Ele pot fi considerate echivalentul miocitelor și fibroblastelor găsite în inimă.

Până în prezent, celula stem hematopoietică pare a fi cea mai versatilă celulă stem în depășirea granițelor filiației și cea mai predispusă să încalce legea fidelității țesuturilor.123 Studiile timpurii privind diferențierea BMPC pozitivă c-kit în miocard au generat un mare entuziasm29,30 dar alte observații au respins valul inițial de scepticism38. potențialul terapeutic al BMPC-urilor

CH 4

FIGURA 4-2, continuarea D. Prin imunomarcare, HIF-1 a (panourile superioare; verde, vârfuri de săgeată) a fost detectată rar deasupra ligaturii (panoul din stânga) și în numeroși nuclei de sub ligatură (panoul din dreapta). HIF-1a este exprimat în nuclee de EC (factor von Willebrand, alb) și miocite (actina a-sarcomeric, roșu) (panourile inferioare). E, SDF-1 (verde, vârfuri de săgeată) a fost limitat la vasele coronare; a fost minim detectabil deasupra ligaturii (panoul din stânga), dar a fost evident în zona de frontieră la 6 ore după infarct (panoul din dreapta). Panourile inferioare prezintă SDF-1 împreună cu EC și miocite. (Din Tillmanns J, Rota M, Hosoda

T, et al. Formarea arterelor coronare mari de către celulele progenitoare cardiace. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:1668-1673.)

pentru inima rănită. Centrul controversei este lipsa dovezilor fără echivoc în favoarea regenerării miocardice prin injectarea celulelor măduvei osoase în inima infarctată. Datorită interesului mare pentru terapia celulară pentru insuficiența cardiacă, mai multe abordări, inclusiv analiza genetică, etichetarea genetică, genotiparea celulelor, detectarea pe bază de PCR a genelor donatoare și imunofluorescența directă cu puncte cuantice au fost utilizate recent pentru a dovedi sau infirma transdiferențierea celulelor măduvei osoase în miocardul coronarian competent funcțional după ocluzie coronariană permanentă. Pentru a demonstra reproductibilitatea rezultatelor, patru laboratoare cu expertiză complementară au decis să întreprindă o serie de experimente împreună pentru a obține informații fără echivoc despre plasticitatea BMPC-urilor și potențialul lor terapeutic pentru inima infarctată.35

O premisă necesară a transdiferențierii BMPC cu dobândirea destinului cardiogen implică grefarea celulelor donatoare în miocardul gazdei. La scurt timp după implantarea celulelor, BMPC-urile donatoare se înmulțesc în miocardul viabil al zonei de graniță și se integrează structural în țesutul din jur (Figura 4-5). Între BMPC-uri și între BMPC-uri și miocite și fibroblaste adiacente se formează complexe joncționale și de adeziune.35 În absența grefei, BMPC-urile mor prin apoptoză; moartea celulară este limitată la BMPC care nu reușesc să exprime conexina 43 și N-cadherina și nu sunt capabile să se stabilească în miocardul gazdei. Acest aspect al morții celulare este denumit anoikis și este declanșat de lipsa contactului celulă la celulă.124-126 Acesta este unul dintre aspectele morții celulare programate inițiate de incapacitatea celulelor de a face interconexiuni adecvate cu celulele adiacente; anoikis este un cuvânt grecesc care înseamnă „fără adăpost". În schimb, la 48 de ore, majoritatea BMPC-urilor grefate proliferează. Există o scădere dependentă de timp a ratei morții celulare și o creștere dependentă de timp a ratei de diviziune celulară a BMPC-urilor injectate. Din cauza acestor două variabile, aproximativ 25% din BMPC-urile injectate sunt prezente în zona de frontieră la 2 zile. Important este că rezultate similare au fost obținute în urma injectării intramiocardice de CPC.25-82-83

Astfel, BMPC-urile adulte implantate în inima infarctată se integrează în miocardul gazdei prin stabilirea de nișe temporare, care creează micromediul necesar celulelor grefate să-și piardă soarta hematopoietică, să adopte destinul cardiac și să formeze miocardul de novo. Prin acest mecanism, celulele grefate pot exercita apoi un efect regenerativ, un efect paracrin sau ambele. În mod similar, CPC-urile adulte grefează, supraviețuiesc și cresc în interiorul miocardului, formând complexe de joncțiune cu miocite rezidente și fibroblaste; își pierd fenotipul primitiv nediferențiat și se angajează în liniile de celule cardiace.

Formarea de nișe temporare

După cum sa discutat și documentat anterior, miocardul supraviețuitor după infarct conține nișe care pot găzdui BMPC-uri și CPC-uri, dar se pot forma noi nișe presupuse în stratul subțire de miocite viabile - interstitiul care înconjoară infarctul. Gruparea de CPC-uri sau BMPC-uri preetichetate grefate împreună cu celule progenitoare receptoare neetichetate unite între ele prin joncțiuni aderente și joncțiuni gap ne-a permis să definim nișele extinse, în timp ce buzunarele de celule progenitoare etichetate și celulele progenitoare etichetate timpurii au reflectat generarea de noi nișe presupuse necarintate rămase. Aceste mecanisme de grefare CPC sau BMPC pot să nu fie operative în inima normală intactă. Din cauza absenței deteriorării și a necesității de a regenera miocardul mort, BMPC-urile și CPC-urile livrate pentru a controla inimile intacte sunt de așteptat să sufere apoptoză. Câteva celule pot persista la scurt timp după injectare, dar ele sunt în dezavantaj de creștere și ulterior mor fără divizarea sau diferențierea.82'83 Studiile competitive de repopulare cu HSC din diferite tulpini de șoarece au arătat într-un protocol de transplant de măduvă osoasă comportamentul postulat pentru CPC și BMPC. La primitorii C57BL/6 nemieloablați, HSC-urile DBA/2 devin repaus și nu prezintă creștere clonală și nu contribuie la hematopoieză.127'128

Miocardul economisit după infarct conține nișe funcționale și, în ciuda integrității structurale aparente, nu este un țesut „normal", în special regiunea care mărginește infarctul.129-131. Tensiunea crescută a peretelui și cererea funcțională declanșează hipertrofia și regenerarea miocitelor împreună cu activarea fibroblastelor interstițiale, acumularea de colagen și formarea capilară după formarea capilară,132. mai puțin afectate de aceste anomalii creând un gradient în reacția inimii la afectarea ischemică.133 Răspunsul tisular, totuși, nu

nu contracarează pierderea de masă musculară; Dilatarea ventriculară, subțierea peretelui, moartea miocitelor și creșterea vasculară inadecvată apar, conducând la o miopatie sever decompensată.134 Aceste modificări în combinație cu acumularea locală de factori de creștere și citokine pot favoriza un gradient similar în grefarea BMPC și CPC. Cu toate acestea, BMPC-urile și CPC-urile pot să nu se comporte într-un mod comparabil și pot avea o capacitate diferită de a se depune în inimile infarctate, condiționând grade distincte de regenerare miocardică și reparare a țesuturilor.

Pentru a documenta formarea nișelor cardiace, am efectuat studii în care CPC-uri EGFP-pozitive-c-kit-pozitive au fost injectate în apropierea zonei de graniță după infarct (Figura 4-6). Celulele se aflau în această regiune și, ocazional, în miocardul îndepărtat. Celulele au fost distribuite în interstitiu ca dublete sau triplete și au continuat să exprime c-kit. CPC-uri grefate în buzunarele preexistente ale CPC-urilor; caderine

și conexine au fost prezente între CPC-uri EGFP-pozitive-c-kit-pozitive și fibroblaste sau miocite, care sunt celulele suport ale nișelor cardiace.103 Un fenomen diferit apare atunci când, la scurt timp după ligatura arterei coronare, celulele progenitoare sunt injectate local în interiorul miocardului la baza inimii, departe de zona de frontieră, departe de zona de frontieră. Lipsa leziunii împreună cu un micromediu relativ intact pare să acționeze împotriva homing-ului și grefei CPC activând predominant calea apoptotică.124-126 Aceste

medii miocardice eterogene permit compararea regiunilor distincte ale inimii infarctate și identifică substraturi care favorizează homing-ul și grefarea CPC-urilor implantate sau a căilor de moarte a celulelor BM sau activarea căilor CPC-urilor implantate sau a morții. Dacă CPC-urile și BMPC-urile se adaptează în mod similar la aceste condiții variabile ale miocardului este necunoscut și relevant în mod critic pentru terapia cu celule stem. În prezent, nu există o analiză sistematică a capacității BMPC-urilor și CPC-urilor de a se extinde sau de a crea structuri de nișă în inima infarctată.

Grefarea locală a BMPC-urilor și CPC-urilor în miocard este mediată de SDF-1. Factorul 1 inductibil de hipoxie (HIF-1) este un regulator transcripțional al chemokinei SDF-1.94-135-136 HIF-1 și SDF-1 sunt suprareglate cu ischemie și se corelează cu gradientul de oxigen din țesut.136 Acest răspuns miocardic poate crea un gradient în care de la limita hipoxiei la marginea ventriculului crește progresiv până la marginea apexului. O astfel de distribuție a oxigenului poate fi observată în secțiuni longitudinale ale inimii infarctate (Figura 4-7). Ischemia activează un răspuns rapid caracterizat prin suprareglarea proteinei HIF-1 în EC vasculare, cuplată cu sinteza SDF-1 și acumularea în interstițiu. CPC-urile și BMPC-urile exprimă CXCR4,82•9O•96•137•138 receptorul SDF-1, sugerând că grefarea celulelor progenitoare poate fi declanșată de formarea locală a SDF-1 urmată de activarea receptorilor CXCR4 pe celulele progenitoare. BMPC-uri în miocard (vezi Figura 4-2);35'82'83 acest lucru poate duce la generarea de nișe temporare, extinderea nișelor existente sau ambele, înainte de achiziționarea de fenotipuri celulare specifice și formarea de celule cardiace competente funcțional.

Reglarea creșterii celulelor progenitoare

Un aspect critic al terapiei celulare implică caracterizarea proprietăților de creștere ale celulelor care urmează să fie administrate. Este destul de surprinzător faptul că acest factor fundamental al funcției celulare cu importanță clinică mare a fost în mare măsură neglijat. Se fac frecvent comentarii în acest sens, dar, cu unele excepții68, nu au fost definite sau propuse protocoale specifice. Proliferarea CPC și BMPC este reglată de activitatea telomerazei și lungimea telomerică.142-146 Senescența replicativă corespunde opririi creșterii G1 declanșată de scurtarea telomerilor dincolo de lungimea critică.147-150 În prezent, nu se știe dacă în același organism BMPC și CPC au activitate similară, lungime telomerază și rezerve similare de creștere a telomerază, de asemenea.

Defecte ale hematopoiezei151-154 și cardiomiogenezei155 sunt prezente la șoarecii nul de telomerază, dar rămâne de efectuat o comparație directă între creșterea BMPC și CPC. Pentru o reparație cardiacă eficientă, BMPC-urile trebuie să grefeze și să se angajeze în fenotipul miocitelor, iar acest proces necesită transdiferențierea BMPC-urilor la o linie diferită de organul de origine.45-123-156 Defectele activității telomerazei și lungimea telomerilor se opun depozitării celulelor progenitoare.154-157. cardiomiocite competente funcțional. Foarte important, disfuncția telomerilor poate apărea prin anomalii în expresia și/sau proprietățile de legare la ADN ale proteinelor înrudite cu telomeri.158-160 Am

descoperit că defectele în TRF1, TRF2, DNAPKcs, Ku86, Ku70 și PARP se dezvoltă împreună cu scurtarea telomerică și expresia proteinei senescente50167-160-160-161 p53 și p16INK4a în CPC și amplificarea miocitelor cu insuficiență cardiacă la modele animale și la oameni (Figura 4-8).99-163-166 Prin urmare, măsurătorile activității telomerazei și integrității și funcției telomerilor sunt cruciale pentru recunoașterea potențialului eficacitate terapeutică a BMPC-urilor și a CPC-urilor înainte de injectarea lor myocardium. Aceste informații de bază trebuie să fie completate cu măsurători in situ ale ciclului celular și ale lungimii telomerelor în celulele grefate pentru a defini diviziunea celulară și lungimea telomerilor la nivelul celulei individuale. În plus, distribuția acestor parametri trebuie să fie integrată cu evaluarea senescenței celulare prin detectarea p53 și

FIGURA 4-7 Hipoxia în inima infarctată. După ligatura arterei coronare se formează un gradient în care hipoxia crește progresiv de la zona de frontieră până la vârful ventriculului. Distribuția oxigenului este prezentată în secțiuni longitudinale ale inimii infarctate la 12 ore după injectarea unei sonde de pimonidazol. Zonele ischemice sunt reprezentate în verde, iar intensitatea fluorescenței corespunde gradului de hipoxie. BZ, Zona de frontieră.

p16iNK4a.i55,i63-i66 Analize similare trebuie făcute în populația de miocite care se amplifica pentru a stabili potențialul reparator al categoriilor de celule progenitoare și descendența lor angajată (vezi Figura 4-8).

Prin această abordare integrată, eficacitatea terapeutică a BMPC și CPC poate fi determinată înainte de livrarea lor la miocard. Acești parametri condiționează rezultatul tratamentului și pot fi folosiți pentru a varia numărul de celule care trebuie administrate la fiecare pacient pentru a optimiza terapia celulară. Recent a fost subliniată relevanța axei telomeraze-telomer și a senescenței celulare a celulelor progenitoare pentru înțelegerea turnover-ului celular și a regenerării în inima normală și bolnavă.68,167,168.

Soarta celulelor grefate

Grefarea cu succes a CPC-urilor și BMPC-urilor în apropiere sau în interiorul infarctului este procesul fundamental inițial de reparare a țesuturilor. Cu toate acestea, aceasta este doar prima parte a călătoriei complexe și lungi a celulelor progenitoare. În apropierea infarctului, celulele grefate trebuie să supraviețuiască în interiorul miocardului și să migreze de la locul de însămânțare la limita zonei afectate, să invadeze infarctul și, în cele din urmă, să crească și să se diferențieze. Concentrația de HGF și IGF-1 crește după infarct și acest lucru imită răspunsul HIF-1 și SDF-1, sugerând că nivelurile locale de HGF și IGF-1 pot juca un rol critic în capacitatea celulelor progenitoare de a contracara semnalele de moarte și de a se transloca în infarct sau de a rămâne viabile în țesutul mort, reconstituirea cardiacă este necesară. compartimentul cardiomiocitelor și o vascularizare coronariană bine echilibrată. Miocitele singure în absența aportului adecvat de sânge nu își pot îndeplini funcția și

generează forță, iar vasele coronare singure fără masa musculară nu pot restabili performanța ventriculară.45,169 Întrebarea este dacă angajamentul celulelor progenitoare grefate duce la un răspuns de creștere coordonat în care cardiomiocitele, arteriolele de rezistență și profilele capilare sunt dezvoltate concomitent funcțional competent pentru a miocardic. Fluxul sanguin coronarian este reglat de rezistența la arteriolele coronare170, în timp ce disponibilitatea și difuzia oxigenului sunt controlate de rețeaua capilară.133,171,172 Efectele pe care sistemele de factori de creștere CXCR4-SDF-1, c-Met-HGF și IGF-1R-IGF-1 le au asupra CPC și BMPC au fost doar creșterea parțială și diferențierea, supraviețuirea și supraviețuirea BMPC. elucidat.80,81,137-140,173-175

Rezultatele obținute în laboratorul nostru sugerează că activarea locală a CPC-urilor rezidente de către factorii de creștere acut după infarct are ca rezultat o recuperare semnificativă a masei musculare și aproximativ 20% din miocitele regenerate capătă fenotipul adult pe o perioadă de 4 luni.80 Intervale mai scurte duc la formarea unui număr minim de miocite cu volume comparabile cu cele prezente în inima adultului. În mod similar, injectarea intramiocardică a CPC induce o recuperare substanțială a miocardului infarctat dar și în acest caz, miocitele regenerate sunt mici și seamănă cu celule feto-neonatale.14 Nu se știe dacă acesta este un proces dependent de timp sau constituie un defect biologic intrinsec în diferențierea CPC. Această problemă este și mai evidentă atunci când BMPC-urile sunt folosite pentru repararea miocardică. Mobilizarea BMPC-urilor cu citokine30 sau implantarea directă a BMPC-urilor în apropierea miocardului infarctat29,33,35 nu este asociată cu dezvoltarea miocitelor adulte. Și acest fenomen persistă până la 3 luni cu oricare dintre tratamente. Posibila eficacitate superioară a CPC rezidente a fost sugerată și de capacitatea lor de a salva animalele cu infarcte de obicei incompatibile cu viața la rozătoare,80 fenomen care nu a fost observat cu BMPC.29,30,33,35 Cu toate acestea, este dificil să se facă comparații adecvate între CPC și BMPC cu munca disponibilă. Niciunul dintre experimente nu a fost conceput pentru a analiza impactul terapeutic al CPC-urilor versus BMPC. Numărul de celule injectate sau activate nu a fost controlat în cele două condiții și nu au fost efectuate studii paralele. Acest lucru este de importanță crucială deoarece dacă BMPC-urile și CPC-urile au efecte benefice similare asupra reparării cardiace și diferențierii miocitelor, BMPC-urile pot deveni cea mai potrivită formă de terapie celulară pentru inima infarctată. BMPC-urile au fost bine caracterizate biologic176 și, cel mai important, au fost utilizate clinic timp de aproape 3 decenii.177,178 Sunt ușor de obținut, sunt sigure și nu generează neoplasme maligne atunci când sunt injectate în circulația sistemică.

Pentru a stabili dacă CPC-urile și BMPC-urile au eficacitate comparabilă sau diferită în repararea cardiacă după infarct, numărul și proprietățile fenotipice ale miocitelor generate vor trebui caracterizate. Dacă presupunem că maturarea fiziologică postnatală a inimii132,143,179 reprezintă paradigma standard de aur pentru o regenerare miocardică eficientă și de succes, vor trebui îndeplinite mai multe criterii: (1) La scurt timp după grefare, este de așteptat ca celulele progenitoare să genereze un număr mare de miocite asemănătoare celulelor neonatale, dacă proliferarea ar scădea cu aproximativ 1000 gm2; rapid și mărirea celulară ar trebui să devină forma predominantă de expansiune a masei

musculare, atingând fenotipul adult aproximativ 20.000 până la 25.000 gm3;1 (3) apoptoza miocitelor ar trebui să fie relativ ridicată în fazele incipiente ale reparării cardiace și minimă când miocitele s-au maturizat complet*; 15 miocite la începutul regenerării, dar trebuie atins un raport de aproape un capilar la un miocit într-un

•Referințe 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81. ^Referințe 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81. ^Referințe 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81.

Cronic

— eu sunt

CH 4

+ RNază

I— HeLa —1|—Control —1|

MI acut

1,0 0,5 1,0 1,0 0,5 1,0 1,0 0,5 1,0 1,0 0,5 1,0 1,0 0,5 1,0 pg

50 bp

36 bp

Acut cronic

rContro|s-||— mi —1|- MI „I

Acut cronic

rControls"ir- mi —ir mi -|

-TRF-1

-TRF-2

-Ku86

-Ku70

-deplin-

-Cronic

-Actina

-ADN-PKc5

1 23456789

PARP

53 kDa -

53 kDa -

21 kDa -

27 kDa -

14 kDa -

16 kDa -

44 kDa -

42 kDa -

-p-p53

-p53

-p21Ca1

O-p27Ca1

-p14Ca1

Ca1-p16

-BmI-1

-Actina

B

FIGURA 4-8 Insuficiență cardiacă și CPC. A, Activitatea telomerazei a fost măsurată prin testul protocolului de amplificare cu repetare telomerică în inimile umane de control și în inimile umane afectate de cardiomiopatie ischemică acută (IM acut) și cronică (MI cronică). Produsele activității telomerazei încep de la 50 bp și prezintă o periodicitate de 6 bp. Probele tratate cu RNază (+) au fost utilizate ca martor negativ și celule HeLa ca control pozitiv. S-au folosit diluții în serie de proteine (0,5 și 1,0 gg) pentru a confirma specificitatea reacției. Banda la 36 bp corespunde unui control intern pentru eficiența PCR. B, Exprimarea proteinelor înrudite cu telomeri, TRF-1, TRF-2 și ADN-PK (ADN-PKcs, Ku86 și Ku70) și polimerază poli (ADP-riboză) de lungime completă și scindată. De asemenea, a fost măsurată expresia inhibitorilor ciclului celular și a markerilor senescenței celulare.

perioada de 4 până la 6 săptămâni;§ și (5) numeroase arteriole de rezistență coronariană ar trebui să se dezvolte pentru a scădea rezistența coronariană și pentru a promova integrarea noului vasculatură coronariană cu circulația coronariană rămasă. II

Hipoxia locală este prezentă în mod obișnuit în timpul organogenezei și în țesuturile adulte unde induce formarea de nișe care protejează și păstrează proprietățile biologice ale celulelor stem într-un mediu nefavorabil.92-97-180'182 Hipoxia in vitro promovează supraviețuirea și creșterea și menține multipotențialitatea celulelor progenitoare hematopoietice și neuronale. celule.186 Dacă regenerarea miocardului recapitulează programul fetal, oxigenarea inadecvată a miocardului care se formează.

^ Referințele 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81, 132, 143.

I Referinţele 14, 29, 30, 33, 35, 80, 81. pot favoriza replicarea miocitelor mai degrabă decât diferenţierea. Acesta pare să fie cazul, deoarece există doar câteva capilare în miocardul în regenerare și HIF-1 este reglat în sus în nucleii miocitelor în curs de dezvoltare și nucleii celulelor interstițiale (Figura 4-9). În inima embrionară, activarea receptorului Notch afectează cardiomiogeneza,187-191 indicând calea Notch ca un modulator al destinului celulelor progenitoare, o afecțiune care ar putea fi imitată în miocardul care se formează. Și expresia HIF-1 indusă de hipoxie poate duce la o stabilitate crescută a domeniului intracelular al Notch, NICD și expresia RBP-Jk.192

Componentele căii Notch, care includ receptorii Notch, NICD și RBP-Jk, sunt prezente în BMPC-uri și în CPC-uri, de asemenea.

că Notch este operativ în diferenţierea precoce a miocitelor.194 În căutarea controlului molecular al diferențierii CPC, am descoperit că un loc de consens perfect pentru RBP-Jk este prezent în regiunea promotoare a lui Nkx2.5, sugerând că Nkx2.5 este o nouă genă țintă a Notch1; testele de schimbare a benzilor și experimentele de imunoprecipitare a cromatinei sunt în concordanță cu această posibilitate (Figura 4-10). Testele genelor reporter au documentat că interacțiunea fizică dintre proteina RBP-Jk și ADN-ul Nkx2.5 duce la reglarea în creștere a funcției Nkx2.5.

Important, Nkx2.5 recrutează GATA4 în regiunile promotoare ale mai multor gene care sunt esențiale pentru progresia creșterii miocitelor de la etapele incipiente ale diferențierii miocitelor până la achiziția fenotipului miocitelor adulte.200 Mutația nulă completă a Nkx2.5 la șoarece nu elimină formarea inițială a miocitelor inimii. Nkx2.5 este necesar pentru diferențierea tardivă a miocitelor, iar ștergerea Nkx2.5 are ca rezultat oprirea dezvoltării inimii la 10 zile pc.200 expresia GATA4 pare să urmeze atenuarea în ARNm Nkx2.5, sugerând că reglarea transcripțională a Notch și Nkx2.5 este legată de păstrarea împrejmuirii GATA4 în timp ce amplifică în continuare grupul de GATA4. diferențierea.194

În mod colectiv, aceste observații sugerează că HIF-1 poate duce la o activare prelungită a Nkx2.5 Notch în CPC și BMPC, susținând starea lor timpurie. miocit

maturarea poate fi un proces dependent de timp, reglementat de disponibilitatea oxigenului pentru celulele formate. Când vasculogeneza asigură un flux sanguin coronarian suficient, normoxia este restabilită, inhibarea diferențierii poate fi atenuată, iar miocitele dobândesc fenotipul adult. Cu toate acestea, rămâne de determinat dacă CPC și BMPC-urile sunt ambele capabile să genereze miocite adulte sau dacă o celulă progenitoare posedă un potențial de diferențiere mai mare și/sau mai rapid decât cealaltă. Această problemă biologică nerezolvată are implicații clinice extraordinare; definește eficacitatea și limita acestor două forme de terapie celulară pentru inima infarctată. Implementarea clinică viitoare a CPC autologe la pacienții afectați de cardiomiopatie ischemică impune rezolvarea acestei dileme.

Mecanica celulelor progenitoare Cardiomiocite derivate

Un aspect relevant al diferențierii BMPC și CPC este dacă miocitele formate sunt competente funcțional electric și mecanic. Lucrările efectuate în laboratorul nostru după injectarea acestor clase de celule progenitoare au abordat această problemă. Din cauza controverselor din domeniu, ilustrăm datele colectate cu livrarea intramiocardică a BMPC.35 La scurt timp după tratament, au fost identificate celule pozitive pentru antigenul celulelor stem c-kit sau gena reporter EGFP, dar aceste celule nu reușesc să prezinte proprietățile electrice ale miocitelor în curs de dezvoltare și să se contracte ca răspuns la stimularea electrică. La 15 până la 30 de zile după infarct și implantare celulară, s-au găsit noi miocite mici și aceste celule prezintă curenți membranari similari cu cei ai celulelor mature. Cu toate acestea, miocitele regenerate prezintă o prelungire a potențialului de acțiune și o scurtare sporită a celulelor (Figura 4-11).

Recunoașterea faptului că BMPC se diferențiază în miocite care se contractă in vitro a ridicat întrebarea dacă aceste celule noi sunt integrate structural și funcțional in vivo participând la performanța ventriculară. În acest sens, conexina 43 a fost detectată între miocitele economisite și cele în curs de dezvoltare, documentând integrarea structurală dintre aceste două populații de celule (vezi Figura 4-11). În plus, sincronicitatea în tranzitorii de calciu între miocitele noi și rezidente a fost documentată printr-un preparat ex vivo și microscopie cu doi fotoni (vezi Figura 4-11). În mod colectiv, aceste observații oferă dovezi puternice în favoarea cuplării funcționale a cardiomiocitelor vechi și regenerate.

Integrarea structurală și funcțională a miocardului restaurat are multiple efecte pozitive asupra caracteristicilor anatomice și a performanței hemodinamice ale inimii infarctate. Injectarea de BMPC restabilește parțial pierderea contracției în regiunea infarctată a peretelui ventricular (Figura 4-12). Mai mult, repararea cardiacă scade volumul camerei și crește raportul grosimea peretelui-raza camerei și raportul masa ventriculară-volumul camerei (vezi Figura 4-12). Hemodinamic, inimile infarctate netratate prezintă o creștere marcată a presiunii end-diastolice din ventricul stâng (LVEDP) și o scădere a LVDP și ± dP/dt. În schimb, regenerarea miocardică atenuează creșterea LVEDP și îmbunătățește LVDP și ±dP/dt. Împreună cu reducerea dilatației ventriculare, ameliorarea funcției cardiace prin terapia celulară produce o scădere semnificativă a stresului peretelui diastolic (vezi Figura 4-12). Astfel, c-kit-pozitive-BMPC adoptă soarta cardiomiogenă structural, electric și mecanic, îmbunătățind performanța inimii infarctate. Descoperiri similare au fost

obținute cu CPC,14,25,80-83, deși nu știm încă dacă o celulă progenitoare este superioară celeilalte.

TERAPIA CELULARĂ ȘI INFARCTUL CRONIC

Utilizarea terapiei cu celule progenitoare în mod acut după infarct a fost introdusă în mai multe studii clinice mici (vezi capitolul 51).62-64 Insuficiența cardiacă ischemică la om este caracterizată de obicei prin pierderi segmentare ale miocardului cu formare de cicatrici și acumulare de colagen în compartimentul interstițial45. dimensiune. Formarea miocitelor are loc în mod acut201 și cronic166, dar adăugarea de noi celule este în mare parte limitată la miocardul viabil. Dacă luăm în considerare evoluția inimii postinfarct, dimensiunea infarctului nu este un predictor infailibil al evoluției pe termen scurt, mediu și lung al bolii.133 Remodelarea negativă și

FIGURA 4-10, continuare Nkx2.5 este o genă țintă a Notch1 în CPC. A, În ceea ce privește celulele martor netratate (C), expresia Hes1 crește semnificativ în CPC-urile tratate cu Jagged1 (Jag1). N1ICD și RBP-Jk generează un complex în CPC-urile tratate cu Jagged1, care este de patru ori mai mare decât în celulele netratate. Banda RBP-Jk detectată în supernatantul (SN) al CPC-urilor netratate corespunde cu RBP-Jk nelegat la N1ICD. IP, imunoprecipitare; K, rinichi (control pozitiv). B, Test de deplasare a benzii în extracte nucleare de celule P19 netransfectate (NT) și transfectate (T) cu un vector de expresie RBP-Jk. Benzile deplasate corespund complexului RBP-Jk/oligonucleotide (săgeată); banda este supradeplasată (cap săgeată) în prezența anticorpului RBP-Jk (Ab). Nkx2.5, sondă oligonucleotidă în absența extractelor nucleare; Co, concurent specific; NS-Co, concurent nespecific. C, testul ChIP în celulele P19 a fost efectuat cu primeri pentru secvențele asociate cu genele pentru Nkx2.5, Hes1 (control pozitiv) și MEF2C (control negativ). Este afișată cantitatea de ADN din fiecare probă (input). Imunoprecipitarea a fost efectuată fără anticorp primar (fără Ab) și cu anticorp anti-RBP-Jk (RBP-Jk Ab). Săgețile indică benzile amplificate obținute cu primeri care recunosc promotorii Nkx2.5 (Nkx2.5) și Hes1 (Hes1). IgG, controlul izotipului. D, ChIP în CPC-uri a fost efectuat cu același protocol folosit pentru celulele P19. E, activitatea promotorului Nkx2.5 măsurată prin testul luciferazei în CPC-uri după transfecția cu plasmide reporter purtând promotorul Nkx2.5 de tip sălbatic sau promotorul Nkx2.5 care conține un situs de legare RBP-Jk mutant. (Din Boni A, Urbanek K, Nascimbene A. Notch1 reglează soarta celulelor progenitoare cardiace. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:15529-15534.)

CPC-uri

CC Jag1 CC Jag1

p-actină

Hes1

P

pCPCs^SN—| IP: N1ICD

CPC-uri WB: RBP-Jk

RBP-Jk

KK Ctrl Jag1 K Ctrl

I **NT** **1|** **T**

o

CM **Q** **CM**

3 **2** **sau** **W** **3** **2**

Z CL O Z < Z CL

Supershift

RBP-

Complex Jk/oligo

Nkx2,5

El 1

MEF2C

200 kb

Nkx2,5 <

El 1

MEF2C

C CD

o

200 kb

Baza celulară pentru repararea și regenerarea miocardului

Promotor Nkx2.5

FIGURA 4-10

CH 4

Curentul K+ redresor spre interior

Curentul K+ spre exterior

Curentul K+ redresor spre interior

Curent rapid de Na+

Curentul K+ spre exterior

Curent rapid de Na+

500 ms

Potenţial de acţiune

Potenţial de acţiune

Nou

E _1 - 1 sec

Scurtarea miocitelor

156 125

pm pm

1 sec"1

B

FIGURA 4-11 BMPC-urile se diferențiază în cardiomiocite competente funcțional. La 15 până la 30 de zile după infarctul miocardic și injectarea BMPC, miocite mici EGFP-pozitive sunt găsite în zona infarctată. A, Proprietățile electrice ale miocitelor derivate și economisite din BMPC. Miocitele derivate din BMPC prezintă caracteristici electrice similare cu miocitele economisite, dar prezintă o prelungire a potențialului de acțiune. B, Miocitele EGFP-pozitive nou formate sunt excitabile electric. Miocitele derivate din BMPC prezintă o scurtare celulară îmbunătățită, în timp ce miocitele economisite au o scurtare fracțională redusă. Valorile sunt medii ± SD. *, P <.05 față de noi miocite.

C

FIGURA 4-11, continuarea C, Integrarea funcțională a miocitelor EGFP-pozitive regenerate cu miocardul înconjurător a fost documentată printr-un preparat ex vivo și microscopie cu doi fotoni în inimi la 1 lună după ligatura arterei coronare. Inima este perfuzată retrograd prin aortă cu o soluție de Tyrode oxigenată care conține indicatorul de calciu Rhod-2 și apoi stimulată la 1 Hz. Calciu tranzitoriu este detectat în miocite derivate din BMPC EGFP-pozitiv și miocite de șoarece EGFP-negative. Sincronismul în tranzitorii de calciu între aceste două populații de miocite oferă dovezi puternice în favoarea cuplării funcționale a miocitelor vechi și noi. (Din Rota M, Kajstura J, Hosoda T. Celulele de măduvă osoasă adoptă soarta cardiomiogenă in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:17783-17788.)

Netratat

Tratat

O

FIGURA 4-12 BMPC și inima infarctată. A, ecocardiografia în modul M arată lipsa contracției în inimile infarctate netratate (superioare). Contracția reapare în regiunea infarctată a peretelui în inimile infarctate tratate cu BMPC (inferioare).

Grosimea peretelui/

FIGURA 4-12, continuarea B și C, Caracteristicile anatomice (B) și funcționale (C) ale inimii infarctate la 30 de zile. BMPC-urile pentru regenerarea miocardică au fost obținute de la trei șoareci transgenici. În primul, EGFP a fost condus de promotorul omniprezent p-actină (p-act-EGFP); în al doilea, EGFP a fost condus de promotorul lanțului greu a-miozină specific cardiac (a-MHC-EGFP); iar în al treilea, o transgenă Akt țintită nucleară marcată cu c-myc a fost condusă de promotorul a-MHC- (a-MHC-c-myc). Valorile sunt medii ± SD. *, P <.05 față de operate simulat (SO); **, P <.05 față de inimile infarctate netratate (UN). TR, inimi infarctate tratate; LVEDP, presiunea finală diastolică a ventriculului stâng; LVDP, presiune dezvoltată în ventriculul stâng. (Din Rota M, Kajstura J, Hosoda T. Celulele de măduvă osoasă adoptă soarta cardiomiogenă in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104:17783-17788.)

au fost obținute în laboratorul nostru în ceea ce privește eficacitatea terapeutică a CPC în infarctele vindecate la rozătoare.83 În acest studiu, șobolanii cu infarct miocardic vindecat au fost tratați cu implantare de CPC sau cu eliberare intramiocardică de HGF și IGF-1. Acești factori de creștere (GF) au fost folosiți deoarece CPC-urile exprimă receptorii c-Met și IGF-1, iar HGF este un puternic chemoatractant al CPC-urilor, în timp ce IGF-1 promovează diviziunea și supraviețuirea acestora.80-81

CPC-urile rezidente activate local de GF sau injectate direct în apropierea unui infarct vindecat pot salva aproape 45% din infarct prin înlocuirea țesutului fibrotic cu miocard funcțional competent.83 Regenerarea miocardică protejează inima infarctată de creșterea progresivă a dilatației cavitare, scăderea grosimii peretelui și deteriorarea funcției ventriculare odată cu timpul. Împreună cu observațiile din inima cu infarct acut,14-25-80-82-202-204, aceste constatări sugerează cu tărie că CPC-urile sunt o formă puternică de terapie celulară pentru cardiomiopatia ischemică. CPC-urile sunt eficiente indiferent dacă sunt administrate intramiocardic14,25 pe cale coronariană202 sau activate in situ cu HGF și IGF-1, care declanșează creșterea și mobilizarea lor la scurt timp după un eveniment ischemic80,81 și cronic la finalizarea vindecării. CPC migrează prin interstițiul miocardic, ajungând în zone de miocard necrozat și cicatrici, unde se găsesc, se divid și se diferențiază în miocite și structuri vasculare. Dintr-o perspectivă clinică, CPC-urile par să reprezinte un candidat ideal pentru repararea cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, în care zonele discrete de afectare sunt prezente în combinație cu mai multe focare de fibroză de înlocuire de-a lungul peretelui ventricular.45 Potențial, CPC-urile pot fi izolate din biopsie endomiocardică sau probe chirurgicale și, după extinderea lor in vitro, administrate înapoi la pacienți și evitând alte complicații adverse și amenințarea cu alte complicații inevitabile de respingere. transplant neautolog. Alternativ, GF-urile pot fi eliberate local pentru a stimula CPC rezidente și pentru a promova regenerarea miocardică. Important este că

aceste strategii pot fi repetate pentru a reduce în continuare cicatricile miocardice și pentru a extinde miocardul de lucru.

Cicatricele miocardice interferează cu migrarea și grefarea CPC-urilor injectate local sau activate de GF. Infarctele acute sunt mai predispuse la translocarea și homing-ul CPC, oferind un mediu în care CPC-urile se acumulează rapid și generează o descendență angajată (Figura 4-13).80 În ciuda mediului mai puțin favorabil dictat de depunerea cronică de colagen după infarct, CPC-urile și-au păstrat capacitatea de a infiltra țesutul cicatricial, digera și formează țesutul conjunctiv al vasului coronarian. Efectele comparabile asupra regenerării miocardice obținute prin eliberarea locală de CPC și activarea GF a CPC-urilor rezidente pot fi explicate prin modelul de migrare a acestor celule în interiorul cicatricii; numărul mai mare de celule găsit cu injectarea intramiocardică de CPC a fost compensat de viteza mai mare de migrare a CPC-urilor activate de GF. Când sunt luate în considerare aceste două variabile, adică viteza și numărul de celule, acumularea de celule în aceste condiții este remarcabil de similară.83 Totuși, acest lucru nu a fost cazul în infarctele acute în care infiltrarea celulară a fost mai eficientă după implantarea CPC decât după activarea CPC de către GF (vezi Figura 4-13).

Invazia țesutului cicatrizat de către CPC pare să fie mediată de activitatea sporită a MMP-9 și, posibil, a MMP-14. MMP-9 este critică pentru recrutarea celulelor stem din măduva osoasă și mobilizarea lor de la nișele repaus la proliferative, 205 și un mecanism similar poate fi operativ în translocarea către inima rezidentă a CPC-F tratată cronic în CPC-F tratată cronic. Supreglarea exprimării și activității MMP-9 în CPC este dependentă de HGF.80,81,99 În plus, SDF-1, care este foarte exprimat în miocite și celule endoteliale după leziuni ischemice, acționează asupra MMP-9 și promovează diferențierea CPC în celule vasculare și cardiomiocite.82

în MMP-2 activitatea observată aici poate favoriza stabilitatea 63 SDF-1, care este degradată de această protează.206

Important, în ceea ce privește inima intactă, conținutul I de citokine și factori de creștere au diferit în miocardul cicatrizat (Figura 4-14).83 Expresia îmbunătățită a factorilor chemotactici siCaM-1, CXCL7 și bFGF în infarctele cronice poate să fi creat o condiție care facilitează migrarea CH 4 și prezența homing-ului CPC-uri suplimentare. 1, CXCL7 și TIMP-1 în cicatrice ar fi putut promova mobilizarea CPC, migrarea și diferențierea EC și formarea vaselor.208 Creșterile CXCL7 și TIMP-1 au fost limitate la infarctele cronice. După cum era de așteptat, miocardul cu infarct acut a afișat un profil de citokine care reflectă un răspuns inflamator și o reacție tisulară la leziunea acută (vezi Figura 4-14). Cu toate acestea, nivelurile mai ridicate de sICAM-1 și bFGF din cicatrice sunt deosebit de relevante pentru regenerarea miocardică, deoarece sICAM-1 ar fi putut crea o structură de nișă care a susținut grefarea CPC-urilor, iar bFGF este esențial pentru diferențierea CPC-urilor rezidente în miocite.21

Analiza exprimării citokinelor și a factorului de creștere în inimile infarctate acute și cronice83 oferă posibilitatea de a stabili dacă eliberarea CPC-urilor participă la sinteza și

secreția proteinelor solubile, care exercită un efect autocrin sau paracrin asupra regenerării miocardice. Prezența CPC-urilor în cicatrice atenuează, cel puțin parțial, diferențele de profil de citokine cu infarctele acute prin creșterea cantităților de LIX care sunt implicate în întreținerea și proliferarea celulelor stem209 și IP-10 care modulează homeostazia și creșterea vaselor.210 Astfel, acute și cronice ale miocardului determină leziuni miocardice acute și cronice care duc la creșterea, activarea și micromediul care afectează creșterea și activarea micromediului. de CPC, controlând în cele din urmă răspunsul regenerativ al inimii patologice.

Este dificil de prezis dacă aceste rezultate au implicații pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice umane. Factorii de risc precum îmbătrânirea și diabetul sunt prezenți frecvent la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și au consecințe negative profunde asupra numărului și funcției CPC. fenotipul cardiac si prelungeste durata de viata.99

Celulele progenitoare și evenimentele de fuziune

În toate studiile efectuate până acum în laboratorul nostru cu BMPC-uri sau CPC-uri, datele colectate indică faptul că celulele progenitoare sunt supuse unui angajament de descendență și dau naștere la miocite și vase coronare în miocardul infarctat acut și cronic în absența fuziunii celulare. Homeostazia inimii este modulată de CPC care se diferențiază continuu în celule noi, mai tinere, înlocuind celulele vechi muribunde. Acest mecanism de turnover al celulelor cardiace este operativ la animale14-16-19-81 și la oameni25 și nu implică fuziunea celulară. În mod similar, BMPC-urile dobândesc linii de celule cardiace independente de fuziunea celulară.33,35

Cu toate acestea, generarea de cardiomiocite de către CPCs15 sau BMPCs40 a fost postulată a fi în mare parte produsul fuziunii celulare. Dacă acest lucru ar avea loc, procesul de fuziune celulară ar necesita fuzionarea unui CPC sau BMPC cu un miocit binucleat, diferențiat terminal, de aproximativ 25.000 gm3 în volum sau mai mare. Astfel, s-ar forma un heterocarion trinucleat, un sincarion hiperploid binucleat, restrâns la unul dintre cele două nuclee, sau un sincarion hiperploid binucleat cu o partiție proporțională a ADN-ului BMPC la fiecare dintre nucleele miocitelor45,123.

diferențiat; va reintra în ciclul celular, va deveni aproximativ 50.000 gm3 în volum și apoi se va diviza, creând două celule fiice trinucleate, de aproximativ 25.000 gm3 fiecare. Când fuziunea celulară este însoțită de fuziune nucleară, conținutul ridicat de ADN duce la instabilitate genetică și potențial de replicare minim sau nul.211 Cu toate acestea, miocitele care se replic și nereplicative provin din BMPC sau CPC sunt predominant mononucleate, uneori binucleate și niciodată trinucleate. Aproape 80% dintre aceste celule variază de la 500 gm3 la 3000 gm3; doar o fracțiune minimă atinge un volum de 10.000 gm3 sau mai mare. Toate celulele au un cariotip 2n și posedă doi cromozomi sexuali.25-33-35

În mod surprinzător, diferențierea CPC-urilor în miocite și posibilitatea unei conversii fenotipului a BMPC adulți au fost contestate în favoarea mecanismului complex de fuziune celulară.212 Acest model destul de nerealist al biologiei miocitelor s-a susținut a fi operativ

pe baza rezultatelor obținute cu sistemul genetic Cre-Lox, care a fost acceptat astăzi ca standard de aur și de regenerare pentru studiile BMPC de aur.

CITOKINE ȘI FACTORI DE CREȘTERE

B 2a/Ș

FIGURA 4-14 Citokinele și factorii de creștere reglează localizarea CPC-urilor în infarct. A fost efectuată o matrice de citokine și factori de creștere pentru a identifica semnalele implicate în migrarea și grefarea CPC în inima infarctată acută și cronică. Conținutul de citokine și factori de creștere a fost analizat în probe de țesut

miocardic. Profilul de expresie diferit în infarctele acute și cronice indică faptul că indicii de mediu distincte caracterizează mediul cardiac în cele două afecțiuni. AE, modificări în cantități de proteine. Datele sunt medii ±SD. *P <.05. sICAM-1, Moleculă de adeziune intercelulară solubilă-1; CXCL7, motiv CXC chemokină 7; bFGF, factor bazic de creștere a fibroblastelor; TIMP-1, inhibitor tisular al metaloproteinazelor-1; IL, interleukină; CINC, chimioatractant neutrofile indus de citokine; TNF, factor de necroză tumorală; LIX, chemokină CXC indusă de LPS; MIP, proteină inflamatorie a macrofagelor; IP-10, proteina-10 inductibilă cu interferon-y; VEGF, factor de creștere a endoteliului vascular; PDGF-R, receptor al factorului de creștere derivat din trombocite; AR, amfiregulină; G-CSF, factor de stimulare a granulocitelor/coloniilor; IL-1Ra, antagonist al receptorului de interleukină-1; TGF-fi, transformarea GF-Ş; MIG, proteină care induce migrarea.

(Din Rota M, Padin-Iruegas E, Misao Y, et al. Activarea locală sau implantarea celulelor progenitoare cardiace salvează miocardul infarct cicatrizat, îmbunătățind funcția cardiacă. Circ Res. 2008;103:1 07-1 16.)

A continuat

transdiferențiere.15-40-212 Cre este o enzimă recombinază care taie segmente de ADN flancate de secvențe de legare numite situsuri LoxP. Gena recombinazei Cre este condusă de

un promotor specific celulei, cum ar fi lanțul greu de a-miozină. Secvențele LoxP flanchează codonul stop, care este situat între gena LacZ sau EGFP și promotorul acesteia, reprimând expresia LacZ sau EGFP (șoarece LoxP). Când celulele care conțin acest construct fuzionează cu celule care poartă gena recombinazei Cre, secvențele de codon LoxP și stop sunt recunoscute și excizate de recombinaza Cre. Prin urmare, gena LacZ sau EGFP este exprimată în celulele fuzionate și |3-Gal sau EGFP este sintetizată sub controlul promotorului specific celulei.

Din păcate, modelul Cre-Lox nu este perfect. Cre-recombinaza nemodificată prezentă în celulele progenitoare poate traversa membrana celulei primitoare,213 mimând evenimentele de fuziune. De asemenea, formarea nanotubulilor214 poate duce la transferul recombinazei Cre către celula care poartă gena LacZ, rezultând o celulă |3-Gal pozitivă în absența fuziunii celulare.45 Fuziunea unui CPC sau BMPC cu un miocit matur nu poate declanșa diviziunea celulei diferențiate terminale destinatare.

Infarctele acute tratate versus infarctele cronice tratate

1.4

0,7

I' IIIIII

Ac Chr Ac Chr Ac Chr Ac Chr AcChr Ac Chr Ac Chr Ac Chr

IL-1b IL-2 IL-3 IL-4 IL-6 IL-10 IL-13 IL-17

FIGURA 4-14, continuare.

Celula hibridă își pierde capacitatea de a prolifera, abrogând rolul fundamental al CPC-urilor sau BMPC-urilor. Generarea de nanotubuli între BMPCs214 sugerează cu tărie că expresia unei enzime nu poate fi interpretată ca dovadă a fuziunii celulare. Recunoașterea faptului că nanotubulii se formează între celule explică translocarea enzimelor între celulele adiacente și migrarea organitelor de la o celulă la celula vecină. Prin deducere, interacțiunea între celule nu se limitează la interacțiunea membrană-la-membrană, ci implică o rețea mai sofisticată de punți structurale și funcționale. Prin urmare, fuziunea celulară trebuie studiată prin analiza conținutului de ADN împreună cu numărul de cromozomi sexuali din nucleele miocitelor nou formate (Figura 4-15). Până acum, constatările colectate provoacă fuziunea celulară ca mecanism de regenerare miocardică prin diferențierea CPC și BMPC.34-45-07-123

DIRECȚII VITORIALE

Domeniul biologiei celulelor stem cardiace este la început și avem puțină înțelegere a mecanismelor implicate în homeostazia și repararea inimii umane adulte. Din punct de

vedere istoric, bazele concepției inimii ca organ postmitotic diferențiat terminal, incapabil de regenerare, pot fi urmărite încă de la mijlocul anilor 1920.215 S-a stabilit dogma că inima postnatală este compusă dintr-un număr fix de miocite și că, dacă miocitele mor, acestea se pierd definitiv, iar miocardul trebuie să își mențină numărul de celule vitale cu roluri vitale. Miocitele rămase nu pot fi declanșate în faza de replicare;210 ele continuă să-și îndeplinească funcția fiziologică, suferă hipertrofie celulară și în cele din urmă mor.217 Pe baza acestei paradigme, s-a presupus că vârsta miocitelor, organul și organismul coincid, ceea ce implică faptul că miocitele la oameni pot avea o durată de viață care depășește zeci de ani până la 1070 de ani. reexaminați această viziune destul de neobișnuită asupra biologiei inimii și a homeostaziei cardiace. În mod remarcabil, nu există o singură dovadă care să demonstreze incapacitatea inimii de a-și înlocui miocitele muritoare. Pare destul de extravagant faptul că cardiomiocitele se pot contracta de 70 de ori pe minut timp de 100 de ani și continuă să fie funcționale. În această perioadă, acestea s-ar fi contractat de 3,7 miliarde de ori și ar fi încă operaționale. Dacă acesta ar fi cazul, miocitele adulte ar fi în esență celule nemuritoare. Această viziune nerealistă asupra inimii formează baza cunoștințelor noastre limitate despre

funcția CPC-urilor umane rezidente și rolul lor potențial în schimbarea și regenerarea celulelor cardiace.

Miocitele umane mai mari de 30.000 gm3 nu pot reintra în ciclul celular și prolifera.163 Miocitele ciclice sunt mici și mononucleate. Ar fi ineficient ca miocitele mari să se dividă o dată sau cel mult de două ori pentru a extinde masa cardiacă. Greutatea inimii la om poate crește de aproape trei ori, atingând valori de 1000 g sau mai mari.218-221 Insuficiența cardiacă prezintă de obicei creșteri ale numărului de miocite care variază de la 20% la 100% sau mai mult.218-223 Acest fenomen nu este afectat de vârstă; într-o analiză a 7112 inimi umane, de la naștere până la vârsta de 110 ani, Linzbach a arătat că formele extreme de hipertrofie a organelor sunt detectabile până în a noua decadă de viață, iar greutățile inimii de 500 și 600 g sunt prezente la pacienții cu vârsta de 100 de ani și peste. În mod surprinzător, în ciuda faptului că persistă controversa privind regenerarea miocardică, mai multe tipuri distincte de CPC au fost revendicate de diferite laboratoare cu valori care ar transforma inima dintr-un organ postmitotic în cel mai auto-reînnoitor organ din organism. Aceste incertitudini întăresc nevoia de a dobândi cunoștințe fundamentale privind creșterea și diferențierea CPC-urilor.

Înțelegerea funcției CPC este critică pentru implementarea CPC-urilor în tratamentul zilnic al inimii umane decompensate cronic. De fapt, inima aparține acum grupului de organe care se reînnoiesc constant, unde capacitatea de a înlocui celulele depinde de persistența unui compartiment de celule stem.109,110'225-231 Regenerarea se conformează unui arhetip ierarhic în care celulele stem care se divid încet dau naștere unei celule stem în plină desfășurare, linie-restricționată, care apoi devin un progenitor-precursor foarte proliferat. celule, care ajung în cele din urmă la diferențierea terminală și oprirea creșterii.231-234 Celulele stem au o înclinație mare la diviziunea celulară și această proprietate este menținută pe toată durata de viață a organului și a organismului.227•228•230•233•234 În

schimb, celulele mai puțin primitive, tranzitorii de amplificare, reprezintă un grup de celule de divizare limitată care au o capacitate de proliferare limitată. Celulele de amplificare se divid și se diferențiază concomitent,225'228'235-237, iar când se ajunge la diferențierea completă, capacitatea de replicare se pierde definitiv. Aceasta formează fundamentul unui nou

paradigmă a inimii în care CPC-urile rezidente multipotente sunt implicate în rotația constantă a miocitelor, EC, SMC și fibroblaste (Figura 4-16). Recunoașterea faptului că CPC-urile activate se translocă în zonele de nevoie unde cresc și se diferențiază face ca posibilitatea regenerării miocardice să fie o realitate fezabilă. Teoretic, într-un mod comparabil cu HSC-urile care repopulează și reconstituie complet măduva osoasă ablată, 238-239 CPC-urile pot fi capabile să reconstruiască miocardul deteriorat și să transforme o inimă grav bolnavă într-o inimă funcțională fiziologic.

Recunoașterea faptului că miocardul atrial și ventricular adult conține un grup de CPC care se auto-reînnoiesc, clonogene și multipotenți in vitro și regenerează cardiomiocite și vasele coronare in vivo a ridicat o oportunitate fără precedent de a repara inima bolnavă. reconstituie miocardul pierdut.25 Alternativ, porțiuni de miocard infarctat sau lezat pot fi restaurate prin activarea citokinelor CPC rezidente, care

migrează la locul leziunii unde ulterior formează miocite și structuri vasculare.80-81 În cele din urmă, țesutul lezat este înlocuit cu un miocard nou competent funcțional. Aceste două forme de terapie nu se exclud reciproc și de fapt se completează reciproc. Într-o inimă sever epuizată din compartimentul său CPC, identificarea și extinderea CPC-urilor rămase poate fi o opțiune preferabilă în timp ce, în prezența unui pool CPC relativ intact, administrarea de citokine poate fi la fel de eficientă ca implantarea directă a celulelor. În mod colectiv, descoperirile la animalele mici și mari sunt încurajatoare, dar au lăsat fără răspuns întrebarea dacă celulele disponibile în prezent pentru regenerarea miocardică posedă proprietatea inerentă de a se maturiza în miocite adulte și de a forma cadrul vascular necesar pentru oxigenarea miocardului în curs de dezvoltare. Aceste aspecte importante constituie ținta cercetărilor viitoare, care vizează identificarea de noi strategii pentru tratamentul insuficienței cardiace cronice de origine ischemică și nonischemică.

REFERINȚE

Lopez, LR, Shocket, AL, Stanford, RE, et al. (1980). Implicarea gastrointestinală în vasculita leucocitoclastică și poliarterita nodoasă. J Rheumatol, 7, 677-684.

Saegusa, M., Takano, Y., & Okudaira, M. (1993). Infarctul hepatic uman: studii histopatologice și angiologice post-mortem. Liver, 1993, 239-245.

Watanabe, K., Abe, H., Mishima, T., et al. (2003). Sindromul de suprapunere a poliangitei: un caz fatal combinat cu purpură Henoch-Schonlein la adulți și poliarterita nodoasă. Pathol Int, 53, 569-573.

Adzick, NS și Lorenz, HP (1994). Celulele, matricea, factorii de creștere și chirurgul. Biologia reparării rănilor fetale fără cicatrici. Ann Surg, 220, 10-18.

Mackool, RJ, Gittes, GK și Longaker, MT (1998). Vindecare fără cicatrice: rana fetală. Clin Plast Surg, 25, 357-361.

Ferguson, MW și O'Kane, S. (2004). Vindecare fără cicatrice: de la mecanismele embrionare la intervenția terapeutică pentru adulți. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 359, 839-850.

Chen, W., Fu, X., Ge, S., și colab. (2005). Ontogenia expresiei factorului de creștere transformator-^ și a receptorilor săi și posibila relație a acestora cu vindecarea fără cicatrici în pielea fetală umană. Wound Repair Regen, 13, 68-75.

Beddington, RS și Robertson, EJ (1989). O evaluare a potențialului de dezvoltare al celulelor stem embrionare în embrionul de șoarece în gestație. Development, 105, 733-737.

Wollert, KC, Meyer, GP, Lotz, J., et al. (2004). Transferul intra-coronar de celule ale măduvei osoase autologe după infarctul miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet, 364, 141-148.

Kinnaird, T., Stabile, E., Burnett, MS, et al. (2004). Celulele derivate din măduva osoasă pentru îmbunătățirea dezvoltării colaterale: mecanisme, date despre animale și experiențe clinice inițiale. Circ Res, 95, 354-363.

Kinnaird, T., Stabile, E., Burnett, MS, et al. (2004). Celulele stromale derivate din măduvă exprimă gene care codifică un spectru larg de citokine arteriogenice și promovează arteriogeneza in vitro și in vivo prin mecanisme paracrine. Circ Res, 94, 678-685.

Yoon, YS, Wecker, A., Heyd, L., și colab. (2005). Noi celule stem multipotente extinse clonal din măduva osoasă umană regenerează miocardul după infarctul miocardic. J Clin Invest, 115, 326-338.

Hierlihy, AM, Seale, P., Lobe, CG și colab. (2002). Inima postnatală conține o populație de celule stem miocardice. FEBS Lett, 530, 239-243.

Beltrami, AP, Barlucchi, L., Torella, D., et al. (2003). Celulele stem cardiace adulte sunt multipotente și susțin regenerarea miocardică. Cell, 114, 763-766.

Oh, H., Bradfute, SB, Gallardo, TD și colab. (2003). Celulele progenitoare cardiace din miocardul adult: homing, diferențiere și fuziune după infarct. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 12313-12318.

Matsuura, K., Nagai, T., Nishigaki, N., et al. (2004). Celulele cardiace adulte Sea-1 pozitive se diferențiază în cardiomiocite batătoare. J Biol Chem, 279, 11384-11391.

Martin, CM, Meeson, AP, Robertson, SM și colab. (2004). Expresia persistentă a transportorului casetei care leagă ATP. Abcg2 identifică celulele SP cardiace în inima în curs de dezvoltare și în inima adultă. Dev Biol, 265, 262-275.

Messina, E., De Angelis, L., Frati, G., et al. (2004). Izolarea și extinderea celulelor stem cardiace adulte din inima umană și murină. Circ Res, 95, 911-921.

Pfister, O., Mouquet, F., Jain, M., et al. (2005). Celulele populației cardiace CD31-, dar nu și CD31+ prezintă o diferențiere cardiomiogenă funcțională. Circ Res, 97, 52-61.

Laugwitz, KL, Moretti, A., Lam, J., et al. (2005). Isl1+cardioblastele postnatale intră în linii de cardiomiocite complet diferențiate. Nature, 433, 585-587.

Rosenblatt-Velin, N., Lepore, MG, Cartoni, C., et al. (2005). FGF-2 controlează diferențierea precursorilor cardiaci rezidenți în cardiomiocite funcționale. J Clin Invest, 115, 1724-1733.

Tomita, Y., Matsumura, K., Wakamtsu, Y., şi colab. (2005). Celulele crestei neurale cardiace contribuie la celula stem multipotentă latentă din inima mamiferelor. J Cell Biol, 170, 1135-1146.

Smith, RR, Barile, L., Cho, HC, et al. (2007). Potențialul de regenerare al celulelor derivate din cardiosferă s-a extins din probele de biopsie endomiocardică percutanată. Circulation, 115, 896-908.

Anversa, P., Kajstura, J., & Leri, A. (2007). Dacă pot opri o inimă să nu se rupă. Circulation, 115, 829-832.

Bearzi, C., Rota, M., Hosoda, T., et al. (2007). Celule stem cardiace umane. Proc Natl Acad Sci USA, 104, 14068-14073.

Pasumarthi, KB și Field, LJ (2002). Reglarea ciclului celular al cardiomiocitelor. Circ Res, 69 90, 1044-1054.

Nakajima, H., Nakajima, HO, Dembowsky, K., şi colab. (2006). Activarea ciclului celular al cardiomiocitelor ameliorează fibroza în atriu. Circ Res, 98, 141-148.

Rubart, M. şi Field, LJ (2006). Regenerarea cardiacă: repopularea inimii. Annu Rev I Physiol, 68, 29-49.

Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., şi colab. (2001). Celulele măduvei osoase regenerează miocardul infarct. Nature, 410, 701-705.

Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., şi colab. (2001). Celulele de măduvă osoasă mobilizate repară 4 în inima infarctată, îmbunătățind funcția și supraviețuirea. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 10344-10349.

Kawada, H., Fujita, J., Kinjo, K., et al. (2004). Celulele stem mezenchimale nehematopoietice pot fi mobilizate și diferențiate în miocite cardio după infarctul miocardic. Sânge, 104, 3581-3587.

Anversa, P., Sussman, MA și Bolli, R. (2004). Progrese genetice moleculare în medicina cardiovasculară: concentrare pe miocit. Circulation, 109, 2832-2838.

Kajstura, J., Rota, M., Whang, B., şi colab. (2005). Celulele măduvei osoase se diferențiază în liniile de celule cardiace după infarct, independent de fuziunea celulară. Circ Res, 96, 127-137.

Anversa, P., Leri, A., & Kajstura, J. (2006). Regenerarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 47, 1769-1776.

Rota, M., Kajstura, J., Hosoda, T., et al. (2007). Celulele măduvei osoase adoptă soarta cardiomiogenă in vivo. Proc Natl Acad Sci USA, 104, 17783-17788.

Sussman, MA și Murry, CE (2008). Oasele de disconfort: celule derivate din măduvă în regenerarea miocardică. J Mol Cell Cardiol, 44, 950-953.

Wagers, AJ, Sherwood, RI, Christensen, JL, et al. (2002). Puține dovezi pentru plasticitatea dezvoltării celulelor stem hematopoietice adulte. Science, 297, 2256-2259.

Murry, CE, Soonpaa, MH, Reinecke, H., și colab. (2004). Celulele stem hematopoietice nu se transdiferențiază în miocite cardiace în infarctele miocardice. Nature, 428, 664-668.

Balsam, LB, Wagers, AJ, Christensen, JL și colab. (2004). Celulele stem hematopoietice adoptă destinele hematopoietice mature în miocardul ischemic. Nature, 428, 668-673.

Nygren, JM, Jovinge, S., Breitbach, M., et al. (2004). Celulele hematopoietice derivate din măduva osoasă generează cardiomiocite la o frecvență scăzută prin fuziunea celulară. Nat Med, 10, 494-501.

Laflamme, MA și Murry, CE (2005). Regenerarea inimii. Nat Biotechnol, 23, 845-856.

Murry, CE, Reinecke, H. și Pabon, LM (2006). Lacune de regenerare: observații privind celulele stem și repararea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 47, 1777-1785.

Reinecke, H., Minami, E., Zhu, WZ, și colab. (2008). Diferențierea și transdiferențierea cardiogenă a celulelor progenitoare. Circ Res, 103, 1058-1071.

Scherschel, JA, Soonpaa, MH, Srour, EF și colab. (2008). Celulele adulte derivate din măduva osoasă nu dobândesc atribute funcționale ale cardiomiocitelor atunci când sunt transplantate în miocardul peri-infarct. Mol Ther, 16, 1129-1137.

Leri, A., Kajstura, J., & Anversa, P. (2005). Celulele stem cardiace și mecanismele de regenerare a miocardului. Physiol Rev, 85, 1373-1416.

Strauer, BE, Brehm, M., Zeus, T., et al. (2002). Repararea miocardului infarctat prin transplant autolog de celule mononucleare de măduvă osoasă intracoronară la om. Tiraj, 106, 1913-1918.

Assmus, B., Schachinger, V., Teupe, C., et al. (2002). Transplantul de celule progenitoare și îmbunătățirea regenerării în infarctul miocardic acut (TOPCARE-AMI). Tiraj, 106, 3009-3017.

Britten, MB, Abolmaali, ND, Asmus, B., și colab. (2003). Remodelarea infarctului după tratamentul cu celule progenitoare intracoronare la pacienții cu infarct miocardic acut (TOPCARE-AMI): perspective mecanice din imagistica prin rezonanță magnetică cu contrast în serie. Circulation, 108, 2212-2218.

Perin, EX, Dohmann, HF, Borojevic, R., și colab. (2003). Transendocardic, transplant autologe de celule de măduvă osoasă pentru insuficiență cardiacă ischemică cronică severă. Circulation, 107, 2294-2302.

Schachinger, V., Assmus, B., Britten, MB, et al. (2004). Transplantul de celule progenitoare și îmbunătățirea regenerării în infarctul miocardic acut: rezultatele finale pe un an ale studiului TOPCARE-AMI. J Am Coll Cardiol, 44, 1690-1699.

Wollert, KC, Meyer, GP, Lotz, J., et al. (2004). Transferul de celule ale măduvei osoase autologe intracoronarian după infarctul miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet, 364, 141-148.

Dohmann, HF, Perin, EC, Takya, CM, și colab. (2005). Injecția transendocardică cu celule mononucleare autologe în măduva osoasă în insuficiența cardiacă ischemică: constatări anatomopatologice și imunohistochimice postmortem. Circulation, 112, 521-526.

Strauer, BE, Brehm, M., Zeus, T., et al. (2005). Regenerarea mușchiului cardiac infarct uman prin transplantul de celule de măduvă osoasă autologă intracoronară în boala coronariană cronică: studiul IACT. J Am Coll Cardiol, 46, 1651-1658.

Erbs, S., Linke, A., Adams, V., et al. (2005). Transplantul de celule progenitoare derivate din sânge după recanalizarea ocluziei cronice a arterei coronare: primul studiu randomizat și controlat cu placebo. Circ Res, 97, 756-762.

Meyer, GP, Wollert, KC, Lotz, J., și colab. (2006). Transferul intracoronar de celule ale măduvei osoase după infarctul miocardic: date de urmărire la optsprezece luni din studiul randomizat, controlat BOOST (transferul măduvei osoase pentru a îmbunătăți regenerarea infarctului cu supradenivelarea ST). Circulation, 113, 1287-1294.

Assmus, B., Honold, J., Schachinger, V., et al. (2006). Transplantul transcoronar de celule progenitoare după infarct miocardic. N Engl J Med, 355, 1222-1232.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 355, 1210-1221.

Meluzin, J., Mayer, J., Groch, L., şi colab. (2006). Transplantul autolog de celule mononucleare de măduvă osoasă la pacienții cu infarct miocardic acut: efectul dozei de celule transplantate asupra funcției miocardice. Am Heart J, 152, 975, 975.e15.

Assmus, B., Walter, DH, Lehmann, R., şi colab. (2006). Perfuzia intracoronariană a celulelor progenitoare nu este asociată cu dezvoltarea agravată a restenozei sau aterosclei.

progresia bolii rotice la pacienții cu infarct miocardic acut. Eur Heart J, 27, 2989-2995.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Rezultat clinic îmbunătățit după administrarea intracoronară a celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă în infarctul miocardic acut: rezultatele finale pe 1 an ale studiului REPAIR-AMI. Eur Heart J, 27, 27752783.

Losordo, DW, Schatz, RA, White, CJ și colab. (2007). Transplantul intramiocardic de celule stem autologe CD34+ pentru angina pectorală intratabilă: un studiu controlat randomizat, dublu-orb, de fază I/IIa. Circulation, 115, 3165-3172.

Martin-Rendon, E., Brunskill, SJ, Hyde, CJ, et al. (2008). Celulele stem autologe ale măduvei osoase pentru tratarea infarctului miocardic acut: o revizuire sistematică. Eur Heart J, 29, 1807-1818.

Abdel-Latif, A., Bolli, R., Tleyjeh, IM, et al. (2007). Celule adulte derivate din măduva osoasă pentru repararea cardiacă: o revizuire sistematică și meta-analiză. Arch Intern Med, 167, 989997.

Kang, S., Yang, YJ, Li, CJ și colab. (2008). Efectele celulelor autologe ale măduvei osoase intracoronare asupra funcției ventriculare stângi în infarctul miocardic acut: o revizuire sistematică și meta-analiză pentru studiile controlate randomizate. Coron Artery Dis, 19, 327335.

Herbots, L., D'hooge, J., Eroglu, E., şi colab. (2008). Funcție regională îmbunătățită după transferul autologe de celule stem derivate din măduva osoasă la pacienții cu infarct miocardic acut: un studiu de imagistică randomizat, dublu-orb. Eur Heart J (Epub înainte de tipărire).

Anversa, P., Kajstura, J., Leri, A., et al. (2006). Viața și moartea celulelor stem cardiace: o schimbare de paradigmă în biologia cardiacă. Circulation, 113, 1451-1463.

Anversa, P., Leri, A., Rota, M., et al. (2007). Revizuire concisă: celule stem, regenerare miocardică și artefacte metodologice. Stem Cells, 25, 589-601.

Dimmeler, S. și Leri, A. (2008). Îmbătrânirea și boala ca modificatori ai eficacității terapiei celulare. Circ Res, 102, 1319-1330.

Mangi, AA, Noiseux, N., Kong, D., et al. (2003). Celulele stem mezenchimale modificate cu Akt previn remodelarea și redau performanța inimilor infarctate. Nat Med, 9, 1195-1201.

Gnecchi, M., He, H., Liang, OD, et al. (2005). Acțiunea paracrină reprezintă o protecție marcată a inimii ischemice de către celulele stem mezenchimale modificate cu Akt. Nat Med, 11, 367-368.

Mirotsou, M., Zhang, Z., Deb, A., şi colab. (2007). Proteina 2 înrudită cu frizzled secretată (Sfrp2) este factorul paracrin eliberat de celule stem mezenchimale Akt-cheie care mediază supraviețuirea și repararea miocardului. Proc Natl Acad Sci USA, 104, 1643-1648.

Phinney, DG și Prockop, DJ (2007). Revizuire concisă: celule stem mezenchimale/multipotente stromale: starea de transdiferențiere și moduri de reparare a țesuturilor - vederi curente. Stem Cells, 25, 2896-2902.

Cho, HJ, Lee, N., Lee, JY, et al. (2007). Rolul țesuturilor gazdă pentru efectele umorale susținute după transplantul de celule progenitoare endoteliale în inima ischemică. J Exp Med, 204, 3257-3269.

Gnecchi, M., Zhang, Z., Ni, A., şi colab. (2008). Mecanisme paracrine în semnalizarea și terapia cu celule stem adulte. Circ Res, 103, 1204-1219.

Anversa, P., & Kajstura, J. (1998). Miocitele ventriculare nu sunt diferențiate terminal în inima mamiferelor adulte. Circ Res, 83, 1-14.

Soonpaa, MH și Field, LJ (1998). Sondaj de studii care examinează sinteza ADN-ului cardiomiocitelor la mamifere. Circ Res, 83, 15-26.

Wagers, AJ și Weissman, IL (2004). Plasticitatea celulelor stem adulte. Cell, 116, 639-648.

Murry, CE, Field, LJ, & Menasche, P. (2005). Repararea cardiacă pe bază de celule: reflecții la punctul de 10 ani. Circulation, 112, 3174-3183.

Rubart, M. și Field, LJ (2006). Regenerarea cardiacă: repopularea inimii. Annu Rev Physiol, 68, 29-49.

Urbanek, K., Rota, M., Cascapera, S., et al. (2005). Celulele stem cardiace posedă sisteme receptor-factori de creștere care, după activare, regenerează miocardul infarctat, îmbunătățind funcția ventriculară și supraviețuirea pe termen lung. Circ Res, 97, 663-673.

Linke, A., Muller, P., Nurzynska, D., și colab. (2005). Celulele stem din inima câinelui sunt auto-reînnoitoare, clonogene și multipotente și regenerează miocardul infarctat, îmbunătățind funcția cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 102, 8966-8971.

Tillmanns, J., Rota, M., Hosoda, T., şi colab. (2008). Formarea arterelor coronare mari de către celulele progenitoare cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 105, 1668-1673.

Rota, M., Padin-Iruegas, ME, Misao, Y., et al. (2008). Activarea locală sau implantarea celulelor progenitoare cardiace salvează miocardul infarct cicatrizat, îmbunătățind funcția cardiacă. Circ Res, 103, 107-116.

Murasawa, S., Kawamoto, A., Horii, M., et al. (2005). Angajamentul translineaj dependent de nișă al celulelor progenitoare endoteliale, nu fuziunea celulară în general, în celulele liniei miocardice. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25, 1388-1394.

Iwasaki, H., Kawamoto, A., Ishikawa, M., et al. (2006). Contribuția dependentă de doză a transplantului de celule CD34 pozitive la vasculogeneza și cardiomiogeneza concomitentă pentru recuperarea funcțională regenerativă după infarctul miocardic. Circulaţie, 113, 1311-1325.

Kawamoto, A., Iwasaki, H., Kusano, K., et al. (2006). Celulele CD34-pozitive prezintă potență și siguranță crescute pentru neovascularizarea terapeutică după infarctul miocardic în comparație cu celulele mononucleare totale. Circulation, 114, 2163-2169.

Tamaki, T., Akatsuka, A., Okada, Y., şi colab. (2008). Formarea cardiomiocitelor de către celulele stem multi-miogenice derivate din mușchiul scheletic după transplantul în miocard infarct. PLoS One, 3, e1789.

Dutt, P., Wang, JF, & Groopman, JE (1998). Factorul 1 alfa derivat din celulele stromale şi factorul de celule stem / ligand de kit împărtășesc căile de semnalizare în progenitorii hemopoietici: un mecanism potențial pentru inducerea cooperantă a chemotaxiei. J Immunol, 161, 36523658.

Shen, H., Cheng, T., Olszak, I., și colab. (2001). Desensibilizarea CXCR-4 este asociată cu localizarea tisulară a celulelor progenitoare hemopoietice. J Immunol, 166, 5027-5033.

Epstein, RJ (2004). Calea chimiotactică CXCL12-CXCR4 ca țintă a terapiilor adjuvante pentru cancerul de sân. Nat Rev Cancer, 4, 901-909.

Avigdor, A., Goichberg, P., Shivtiel, S., et al. (2004). CD44 și acidul hialuronic cooperează cu SDF-1 în traficul de celule progenitoare CD34+ umane către măduva osoasă. Sânge, 103, 2981-2990.

Ceradini, DJ, Kulkarni, AR, Callaghan, MJ și colab. (2004). Traficul de celule progenitoare este reglat de gradienți hipoxici prin inducerea HIF-1 a SDF-1. Nat Med, 10, 858-864.

Quesenberry, PJ, Colvin, G. și Abedi, M. (2005). Perspectivă: concepte fundamentale și clinice privind homing-ul și grefarea celulelor stem: o călătorie către nișe și nu numai. Exp Hematol, 33, 9-19.

Kucia, M., Reca, R., Miekus, K., et al. (2005). Traficul de celule stem normale și metastazarea celulelor stem canceroase implică mecanisme similare: rolul pivot al axei SDF-1-CXCR4. Stem Cells, 23, 879-894.

Zagzag, D., Krishnamachary, B., Yee, H., și colab. (2005). Expresia factorului 1 alfa și CXCR4 derivat din celulele stromale în hemangioblastom și carcinomul celulelor renale clare: pierderea funcției von Hippel-Lindau induce expresia unui ligand și a receptorului acestuia. Cancer Res, 65, 6178-6188.

Foudi, A., Jarrier, P., Zhang, Y., și colab. (2006). Retenție redusă a celulelor hematopoietice radioprotectoare în micromediul măduvei osoase la șoarecii himeric CXCR4-/-. Sânge, 107, 2243-2251.

Ceradini, DJ și Gurtner, GC (2005). Căminul la hipoxie: HIF-1 ca mediator al recrutării celulelor progenitoare în țesutul lezat. Trends Cardiovasc Med, 15, 57-63.

Scharner, D., Rossig, L., Carmona, G., et al. (2009). Caspaza-8 este implicată în funcțiile celulelor progenitoare care promovează neovascularizarea. Arterioscler Tromb Vasc Biol, Epub înainte de tipărire.

Gonzalez, A., Rota, M., Nurzynska, D., et al. (2008). Activarea celulelor progenitoare cardiace inversează fenotipul senescent al inimii și prelungește durata de viață. Circ Res, 102, 597-606.

Cheng, W., Reiss, K., Li, P., şi colab. (1996). Îmbătrânirea nu afectează activarea sistemului autocrin al factorului de creștere asemănător insulinei miocite-1 după infarct și insuficiență ventriculară la șobolanii Fischer 344. Circ Res, 78, 536-546.

Abbott, JD, Huang, Y., Liu, D., şi colab. (2004). Factorul 1alfa derivat din celulele stromale joacă un rol critic în recrutarea celulelor stem către inimă după infarct miocardic, dar nu este suficient pentru a induce homing în absența leziunii. Circulaţie, 110, 3300-3305.

Gude, NA, Emmanuel, G., Wu, W., et al. (2008). Activarea semnalizării de protecție mediată de Notch în miocard. Circ Res, 102, 1025-1035.

Urbanek, K., Cesselli, D., Rota, M., et al. (2006). Nișele de celule stem cardiace controlează cardiomiogeneza în inima șoarecelui adult. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 9226-9231.

Qin, G., Ii, M., Silver, M., și colab. (2006). Perturbarea funcțională a integrinei alfa4 mobilizează progenitorii endoteliali derivați din măduva osoasă și crește neovascularizarea ischemică. J Exp Med, 203, 153-163.

Whetton, AD și Graham, GJ (1999). Homing și mobilizare în nișa celulelor stem. Trends Cell Biol, 9, 233-238.

Imai, K., Kobayashi, M., Wang, J., și colab. (1999). Migrarea transendotelială selectivă a celulelor progenitoare hematopoietice: un rol în homing-ul celulelor progenitoare. Blood, 93, 149156.

Szilvassy, SJ, Meyerrose, TE, Ragland, PL și colab. (2001). Proprietăți diferențiale de localizare și grefă ale celulelor progenitoare hematopoietice din măduva osoasă murine, sângele periferic mobilizat și ficatul fetal. Blood, 98, 2108-2115.

Lapidot, T., & Petie, I. (2002). Înțelegerea actuală a mobilizării celulelor stem: rolurile chemokinelor, enzimelor proteolitice, moleculelor de adeziune, citokinelor și celulelor stromale. Exp Hematol, 30, 973-981.

Calvi, LM, Adams, GB, Weibrecht, KW, et al. (2003). Celulele osteoblastice reglează nișele celulelor stem hematopoietice. Nature, 23, 841-846.

Moore, KA și Lemischka, IR (2004). „Legaţi” nișa hematopoietică. Cell, 118, 139-140.

Arai, F., Hirao, A., Ohmura, M., et al. (2004). Semnalizarea Tie2/angiopoietină-1 reglează liniştea celulelor stem hematopoietice în nişa măduvei osoase. Cell, 118, 149-161.

Lapidot, T., Dar, A., & Kollet, O. (2005). Cum își găsesc celulele stem drumul spre casă? Sânge, 106, 1901-1910.

Adams, GB, Chabner, KT, Alley, IR, și colab. (2006). Grefarea celulelor stem la nișa endostală este specificată de receptorul sensibil la calciu. Nature, 439, 599-603.

Song, X., Zhu, CH, Doan, C., și colab. (2002). Celulele stem ale liniei germinale ancorate de joncțiuni aderente în nișele ovarelor Drosophila. Știință, 296, 1855-1857.

Perez-Moreno, M., Jamora, C., & Fuchs, E. (2003). Afaceri lipicioase: orchestrarea semnalelor celulare la joncțiunile aderente. Cell, 112, 535-548.

Cancelas, JA, Koevoet, WL, de Koning, AE, et al. (2000). Joncțiunile gap Connexin-43 sunt implicate în suportul stromal care exprimă multiconexină al progenitorilor hemopoietici și al celulelor stem. Sânge, 96, 498-505.

Presley, CA, Lee, AW, Kastl, B., et al. (2005). Expresia conexinei-43 în măduva osoasă este critică pentru regenerarea hematopoietică după chimioterapie. Cell Commun Adhes, 12, 307-317.

Yin, T. și Li, L. (2006). Nișele celulelor stem în os. J Clin Invest, 116, 1195-1201.

Kiel, MJ și Morrison, SJ (2008). Incertitudine în nișele care mențin celulele stem hematopoietice. Nat Rev Immunol, 8, 290-301.

Doetsch, F. (2003). O nișă pentru celulele stem neuronale adulte. Curr Opin Genet Dev, 13, 543550.

Ma, DK, Ming, GL și Song, H. (2005). Influențe gliale asupra dezvoltării celulelor stem neuronale: nișe celulare pentru neurogeneza adultului. Curr Opin Neurobiol, 15, 514-520.

Tavazoie, M., Van der Veken, L., Silva-Vargas, V., et al. (2008). O nișă vasculară specializată pentru celule stem neuronale adulte. Cell Stem Cell, 3, 279-288.

Leri, A., Kajstura, J., & Anversa, P. (2005). Înșelăciune de identitate: nu este o crimă pentru o celulă stem. Fiziologie (Bethesda), 20, 162-168.

Frisch, SM și Screaton, RA (2001). Mecanisme anoikis. Curr Opin Cell Biol, 13, 555-562.

Reddig, PJ și Juliano, RL (2005). Agățarea de viață: adeziunea celulei la matrice și supraviețuirea celulelor. Cancer Metastasis Rev, 24, 425-439.

Chiarugi, P., & Giannoni, E. (2008). Anoikis: un program de moarte necesar pentru celulele dependente de ancorare. Biochem Pharmacol, 76, 1352-1364.

Geiger, H. și Van Zant, G. (2002). Îmbătrânirea celulelor stem limfo-hematopoietice. Nat Immunol, 3, 329-333.

Roeder, I., Kamminga, LM, Braesel, K., et al. (2005). Hematopoieza clonală competitivă în himerele de șoarece explicată printr-un model stocastic de organizare a celulelor stem. Sânge, 106, 609-616.

Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1990). Remodelarea ventriculară după infarct miocardic. Observații experimentale și implicații clinice. Circulation, 81, 1161-1172.

Braunwald, E. (2008). Biomarkeri în insuficiența cardiacă. NEngl J Med, 358, 2148-2159.

Braunwald, E. (2008). Managementul insuficienței cardiace: trecut, prezent și viitor. Circ Heart Fail, 1, 58-62.

Anversa, P., Leri, A., Beltrami, CA, et al. (1998). Moartea și creșterea miocitelor în inima în deficiență. Lab Invest, 78, 767-786.

Anversa, P., & Olivetti, G. (2002). În E. Page, HA Fozzard și RJ Solaro (eds.). Manual de fiziologie, secțiunea 2: sistemul cardiovascular: baza celulară a inimii a creșterii miocardice fiziologice și patologice (vol. 1). New York: Oxford University Press.

Nadal-Ginard, B., Kajstura, J., Leri, A., et al. (2003). Moartea, creșterea și regenerarea miocitelor în hipertrofia și insuficiența cardiacă. Circ Res, 92, 139-150.

Hitchon, C., Wong, K., Ma, G., și colab. (2002). Producția indusă de hipoxie a factorului 1 derivat din celulele stromale (CXCL12) și a factorului de creștere endotelial vascular de către fibroblastele sinoviale. Arthritis Rheum, 46, 2587-2597.

Greijer, AE, van der Groep, P., Kemming, D., et al. (2005). Reglarea în sus a expresiei genelor prin hipoxie este mediată predominant de factorul 1 inductibil de hipoxie (HIF-1). J Pathol, 206, 291-304.

Zhang, G., Nakamura, Y., Wang, X., și colab. (2007). Eliberarea controlată a factorului 1 alfa derivat din celulele stromale in situ crește migrarea celulelor c-kit+ către inima infarctată. Tissue Eng, 13, 2063-2071.

Burger, JA, & Peled, A. (2009). Antagoniști CXCR4: vizează micromediul în leucemie și alte tipuri de cancer. Leucemie, 23, 43-52.

Urbich, C. și Dimmeler, S. (2004). Celulele progenitoare endoteliale: caracterizare și rol în biologia vasculară. Circ Res, 95, 343-353.

Walter, DH, Haendeler, J., Reinhold, J., et al. (2005). Semnalizarea afectată CXCR4 contribuie la capacitatea redusă de neovascularizare a celulelor progenitoare endoteliale de la pacienții cu boală coronariană. Circ Res, 97, 1142-1151.

Grunewald, M., Avraham, I., Dor, Y., et al. (2006). Neovascularizarea adultă indusă de VEGF: recrutarea, reținerea și rolul celulelor accesorii. Cell, 124, 175-189.

Morrison, SJ, Prowse, KR, Ho, P., și colab. (1996). Activitatea telomerazei în celulele hematopoietice este asociată cu potențialul de auto-reînnoire. Imunitatea, 5, 207-216.

Allsopp, RC, Morin, GB, DePinho, R., et al. (2003). Telomeraza este necesară pentru a încetini scurtarea telomerilor și pentru a extinde durata de viață replicativă a HSC în timpul transplantului în serie. Sânge, 102, 517-520.

Lansdorp, PM (2005). Rolul telomerazei în celulele stem hematopoietice. Ann NY Acad Sci, 1044, 220-227.

Lansdorp, PM (2008). Telomeri, celule stem și hematologie. Sânge, 111, 1759-1766.

Aubert, G. și Lansdorp, PM (2008). Telomerii și îmbătrânirea. Physiol Rev, 88, 557-579.

Kim, SH, Kaminker, P. și Campisi, J. (2002). Telomeri, îmbătrânire și cancer: în căutarea unui final fericit. Oncogene, 21, 503-511.

Campisi, J. (2005). Celulele senescente, suprimarea tumorii și îmbătrânirea organismului: cetățeni buni, vecini răi. Cell, 120, 513-522.

Finkel, T., Serrano, M., & Blasco, MA (2007). Biologia comună a cancerului și a îmbătrânirii. Nature, 448, 767-774.

Serrano, M., & Blasco, MA (2007). Cancer și îmbătrânire: mecanisme convergente și divergente. Nat Rev Mol Cell Biol, 8, 715-722.

Lee, HW, Blasco, MA, Gottlieb, GJ și colab. (1998). Rolul esențial al telomerazei de șoarece în organele foarte proliferative. Nature, 392, 569-574.

Samper, E., Fernandez, P., Eguia, R., et al. (2002). Capacitatea de repopulare pe termen lung a celulelor stem hematopoietice murine cu deficit de telomerază. Blood, 99, 2767-2775.

Hao, LY, Armanios, M., Strong, MA, et al. (2005). Telomerii scurti, chiar și în prezența telomerazei, limitează capacitatea de reînnoire a țesuturilor. Cell, 123, 1121-1131.

Ju, Z., Jiang, H., Jaworski, M., și colab. (2007). Disfuncția telomerilor induce modificări ale mediului care limitează funcția și grefarea celulelor stem hematopoietice. Nat Med, 13, 742-747.

Leri, A., Franco, S., Zacheo, A., et al. (2003). Ablația telomerazei și pierderea telomerilor duce la dilatare cardiacă și insuficiență cardiacă asociată cu reglarea p53. EMBO J, 22, 131-139.

Leri, A., Kajstura, J., Nadal-Ginard, B., et al. (2004). Unora le place plasticul. Circ Res, 94, 132-134.

Flores, I., Cayuela, ML, & Blasco, MA (2005). Efectele telomerazei și lungimii telomerilor asupra comportamentului celulelor stem epidermice. Science, 309, 1253-1256.

Greenwood, MJ și Lansdorp, PM (2003). Biologia telomerilor, telomerazei și celulelor stem hematopoietice. Arch Med Res, 34, 489-495.

de Lange, T. (2004). Buclele T și originea telomerilor. Nat Rev Mol Cell Biol, 5, 323-329.

Blasco, MA (2005). Telomerii și bolile umane: îmbătrânirea, cancerul și nu numai. Nat Rev Genet, 6, 611-622.

Campisi, J. (2002). Cancer și îmbătrânire: yin, yang și p53. Sci Aging Knowledge Environ, 2002, pe1.

Sharpless, NE și DePinho, RA (2004). Telomeri, celule stem, senescență și cancer. J Clin Invest, 113, 160-168.

Urbanek, K., Quaini, F., Tasca, G., et al. (2003). Formarea intensă de miocite din celulele stem cardiace în hipertrofia cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci US A, 100, 1044010445.

Chimenti, C., Kajstura, J., Torella, D., et al. (2003). Senescența și moartea celulelor și miocitelor primitive duc la îmbătrânirea cardiacă prematură și la insuficiență cardiacă. Circ Res, 93, 604-613.

Torella, D., Rota, M., Nurzynska, D., et al. (2004). Îmbătrânirea celulelor stem cardiace și a miocitelor, insuficiență cardiacă și supraexprimare a factorului de creștere asemănător insulinei-1. Circ Res, 94, 514-524.

Urbanek, K., Torella, D., Sheikh, RF, și colab. (2005). Regenerarea miocardică prin activarea celulelor stem cardiace multipotente în insuficiența cardiacă ischemică. Proc Natl Acad Sci USA, 102, 8692-8697.

Anversa, P., Rota, M., Urbanek, K., et al. (2005). Îmbătrânirea miocardică - o problemă cu celulele stem. Basic Res Cardiol, 100, 482-493.

Kajstura, J., Rota, M., Urbanek, K., et al. (2006). Axa telomer-telomerazei și inima. Antioxid Redox Signal, 8, 2125-2141.

Leri, A., Kajstura, J., Anversa, P., et al. (2008). Regenerarea miocardului și repararea celulelor stem. Curr Probl Cardiol, 33, 91-153.

Vitullo, JC, Penn, MS, Rakusan, K., și colab. (1993). Efectele hipertensiunii și îmbătrânirii asupra densității arteriolare coronare. Hipertensiune arterială, 21, 406-414.

Rakusan, K., & Turek, Z. (1985). Efectul eterogenității distanței capilare și al consumului de O2-nepotrivirea fluxului sanguin asupra oxigenării miocardice. Adv Exp Med Biol, 191, 257-262.

Anversa, P., Capasso, JM, Ricci, R., et al. (1989). Analiza morfometrică a capilarelor coronariene în timpul creșterii fiziologice a miocardului și hipertrofiei cardiace induse: o revizuire. Int J Microcirc Clin Exp, 8, 353-363.

Pietrzkowski, Z., Wernicke, D., Porcu, P., et al. (1992). Inhibarea proliferării celulare de către analogi peptidici ai factorului de creștere asemănător insulinei 1. Cancer Res, 52, 6447-6451.

Matsumoto, K. și Nakamura, T. (2005). Mecanismele și semnificația NK4 bifuncțională în tratamentul cancerului. Biochem Biophys Res Commun, 333, 316-327.

Larochelle, A., Krouse, A., Metzger, M., şi colab. (2006). AMD3100 mobilizează celulele stem hematopoietice cu capacitate de repopulare pe termen lung la primatele non-umane. Sânge, 107, 3772-3778.

Martinez-Agosto, JA, Mikkola, HK, Hartenstein, V., et al. (2007). Celula stem hematopoietică și nișa ei: o vedere comparativă. Genes Dev, 21, 3044-3060.

Goldman, JM și Horowitz, MM (2002). Registrul internațional de transplant de măduvă osoasă. Int J Hematol, 76 (suppl 1), 393-397.

Karanes, C., Nelson, GO, Chitphakdithai, P., et al. (2008). Douăzeci de ani de transplant de celule hematopoietice de la donatori neînrudiți pentru primitorii adulți facilitat de Programul național de donatori de măduvă. Transplant de măduvă de sânge Biol, 14, 8-15.

Dorn, GW, II (2005). Creșterea fiziologică și genele patologice în dezvoltarea cardiacă și cardiomiopatie. Trends Cardiovasc Med, 15, 185-189.

Maltepe, E., & Simon, MC (1998). Oxigen, gene și dezvoltare: o analiză a rolului reglării genei hipoxice în timpul dezvoltării vasculare murine. J Mol Med, 76, 391-401.

Gebb, SA și Jones, PL (2003). Hipoxia și morfogeneza ramificării pulmonare. Adv Exp Med Biol, 28, 133-137.

Tepper, OM, Capla, JM, Galiano, RD, et al. (2005). Vasculogeneza adultului are loc prin recrutarea in situ, proliferarea și tubulizarea celulelor circulante derivate din măduva osoasă. Sânge, 105, 1068-1077.

Pennathur-Das, R., & Levitt, L. (1987). Creșterea eritropoiezei măduvei umane in vitro sub tensiuni fiziologice de oxigen este mediată de monocite și limfocite T. Blood, 69, 899-907.

Scortegagna, M., Morris, MA, Oktay, Y., şi colab. (2003). Membrul familiei HIF EPAS1/ HIF-2alpha este necesar pentru hematopoieza normală la șoareci. Sânge, 102, 1634-1640.

Tomita, S., Ueno, M., Sakamoto, M., et al. (2003). Dezvoltare defectuoasă a creierului la șoarecii care nu au gena Hif-1alfa în celulele neuronale. Mol Cell Biol, 23, 6739-6749.

Germani, A., DiCarlo, A., Mangoni, A., et al. (2003). Factorul de creștere endotelial vascular modulează funcția mioblastului schelet. Am J Pathol, 163, 1417-1428.

Loomes, KM, Underkoffler, LA, Morabito, J., et al. (1999). Expresia lui Jagged1 în inima în curs de dezvoltare a mamiferelor se corelează cu bolile cardiovasculare în sindromul Alagille. Hum Mol Genet, 8, 2443-2449.

Schroeder, T., Fraser, ST, Ogawa, M., și colab. (2003). Proteina de legare a secvenței semnalului de recombinare Jkappa modifică deciziile privind soarta celulelor mezodermice prin suprimarea cardiomiogenezei. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 4018-4023.

Timmerman, LA, Grego-Bessa, J., Raya, A., et al. (2004). Notch promovează tranziția epitelial-mezenchimală în timpul dezvoltării cardiace și transformării oncogene. Genes Dev, 18, 99-115.

Fischer, A., Klattig, J., Kneitz, B., şi colab. (2005). Factorii de transcripție de bază helix-buclă-helix sunt represori ai GATA4 și GATA6 și limitează expresia genei țintă GATA ANF în inimile fetale. Mol Cell Biol, 25, 8960-8970.

Grego-Bessa, J., Luna-Zurita, L., del Monte, G., et al. (2007). Semnalizarea Notch este esențială pentru dezvoltarea camerei ventriculare. Dev Cell, 12, 415-429.

Gustafsson, MV, Zheng, X., Pereira, T., și colab. (2005). Hipoxia necesită semnalizare notch pentru a menține starea nediferențiată a celulei. Dev Cell, 9, 575-576.

Bray, SJ (2006). Semnalizarea notch: o cale simplă devine complexă. Nat Rev Mol Cell Biol, 7, 678-689.

Boni, A., Urbanek, K., Nascimbene, A., et al. (2008). Notch1 reglează soarta celulelor progenitoare cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 105, 15529-15534.

Tanigaki, K. și Honjo, T. (2007). Reglarea dezvoltării limfocitelor prin semnalizarea Notch. Nat Immunol, 8, 451-456.

Kitamura, T., Kitamura, YI, Funahashi, Y., et al. (2007). O cale Foxo/Notch controlează diferențierea miogenică și specificarea tipului de fibre. J Clin Invest, 117, 24772485.

Conboy, IM și Rando, TA (2002). Reglarea semnalizării Notch controlează activarea celulelor satelit și determinarea soartei celulei în miogeneza postnatală. Dev Cell, 3, 397-409.

Conboy, IM, Conboy, MJ, Smythe, GM și colab. (2003). Restaurarea potențialului de regenerare a mușchilor îmbătrâniți mediată de crestături. Science, 302, 1575-1577.

Carlson, ME, Hsu, M. și Conboy, IM (2008). Dezechilibrul dintre pSmad3 și Notch induce inhibitori CDK în celulele stem musculare vechi. Nature, 454, 528-532.

Tanaka, M., Chen, Z., Bartunkova, S., și colab. (1999). Gena homeobox cardiacă Csx/ Nkx2.5 se află genetic în amonte de mai multe gene esențiale pentru dezvoltarea inimii. Dezvoltare, 126, 1269-1280.

Beltrami, AP, Urbanek, K., Kajstura, J., et al. (2001). Dovezi că miocitele cardiace umane se divid după infarctul miocardic. N Engl J Med, 344, 1750-1757.

Dawn, B., Stein, AB, Urbanek, K., et al. (2005). Celulele stem cardiace administrate intravascular traversează bariera vasculară, regenerează miocardul infarctat și îmbunătățesc funcția cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 102, 3766-3771.

Zuba-Surma, EK, Kucia, M., Dawn, B., și colab. (2008). Celulele stem embrionare foarte mici (VSEL) pluripotente derivate din măduva osoasă sunt mobilizate după infarctul miocardic acut. J Mol Cell Cardiol, 44, 865-873.

Dawn, B., Tiwari, S., Kucia, MJ, et al. (2008). Transplantul de celule stem embrionare foarte mici derivate din măduva osoasă atenuează disfuncția ventriculară stângă și remodelarea după infarctul miocardic. Stem Cells, 26, 1646-1655.

Heissig, B., Hattori, K., Dias, S., et al. (2002). Recrutarea celulelor stem și progenitoare din nișa măduvei osoase necesită eliberarea de kit-ligand mediată de MMP-9. Cell, 109, 625-637.

Segers, VF, Tokunou, T., Higgins, LJ, et al. (2007). Livrarea locală a factorului 1 derivat din celulele stromale rezistente la protează pentru recrutarea celulelor stem după infarctul miocardic. Tiraj, 116, 1683-1692.

Schmidt, A., Ladage, D., Schinkothe, T., et al. (2006). Factorul de creștere a fibroblastelor de bază controlează migrația în celulele stem mezenchimale umane. Stem Cells, 24, 1750-1758.

Gho, YS, Kim, PN, Li, HC și colab. (2001). Stimularea creșterii tumorii de către molecula de adeziune intercelulară solubilă umană-1. Cancer Res, 61, 4253-4257.

Choong, ML, Yong, YP, Tan, AC și colab. (2004). LIX: o chemokină cu rol în menținerea celulelor stem hematopoietice. Cytokine, 25, 239-245.

Rosenkilde, MM și Schwartz, TW (2004). Sistemul de chemokine - un regulator major al angiogenezei în sănătate și boală. APMIS, 112, 481-495.

Pomerantz, J., & Blau, HM (2004). Reprogramarea nucleară: o cheie pentru funcția celulelor stem în medicina regenerativă. Nat Cell Biol, 6, 810-816.

Vieyra, DS, Jackson, KA și Goodell, MA (2005). Plasticitatea și potențialul de regenerare tisulară al celulelor derivate din măduva osoasă. Stem Cell Rev, 1, 65-69.

Will, E., Klump, H., Heffner, N., şi colab. (2002). Recombinaza Cre nemodificată traversează membrana. Nucleic Acids Res, 30, e59.

Koyanagi, M., Brandes, RP, Haendeler, J., et al. (2005). Conexiunea celulă la celulă a celulelor progenitoare endoteliale cu miocite cardiace prin nanotuburi: un mecanism nou pentru schimbările destinului celular? Circ Res, 96, 1039-1041.

Karsner, HT, Saphir, O. și Todd, TW (1925). Starea mușchiului cardiac în hipertrofie și atrofie. Am J Pathol, 1, 351-371.

Nakamura, T. și Schneider, MD (2003). Calea către inima unui om este prin stomac: celulele viscerale asemănătoare endodermului conduc celulele stem embrionare umane către o soartă cardiacă. Circulation, 107, 2638-2639.

MacLellan, WR și Schneider, MD (2000). Disecția genetică a căilor de control al creșterii cardiace. Annu Rev Physiol, 62, 289-319.

Linzbach, AJ (1947). Mikrometrische und histologische Analyze hypertopher men- schlicher Herzen. Virchows Arch Pathol Anat Physiol Klin Med, 314, 534-594.

Linzbach, AJ (1960). Insuficiența cardiacă din punct de vedere al anatomiei cantitative. Am J Cardiol, 5, 370-382.

Astorri, E., Bolognesi, R., Colla, B., et al. (1977). Hipertrofia ventriculară stângă: un studiu citometric pe 42 de inimi umane. J Mol Cell Cardiol, 9, 763-775.

Olivetti, G., Cigola, E., Maestri, R., et al. (1996). Îmbătrânirea, hipertrofia cardiacă și cardiomiopatia ischemică nu afectează proporția de miocite mononucleate și multinucleate din inima umană. J Mol Cell Cardiol, 28, 1463-1477.

Adler, CP și Costabel, U. (1975). Numărul de celule din inima umană în atrofie, hipertrofie și sub influența citostaticelor. În A. Fleckenstein & G. Roma (eds.). Progrese recente în studiile privind structura și metabolismul cardiac: fiziopatologia și morfologia alterării celulelor miocardice. Baltimore: University Park Press.

Grajek, S., Lesiak, M., Pyda, M., et al. (1993). Hipertrofie sau hiperplazie în mușchiul cardiac. Studiu morfometric uman post-mortem. Eur Heart J, 14, 40-47.

Lizbach, AM și Akuamao-Boateng, E. (1973). Die Alternsveranderungen des men- schlichen Herzens I. Die Herzgewicht im Alter. Klin Wochenschr, 51, 156-163.

Jones, PH și Watt, FM (1993). Separarea celulelor stem epidermice umane de celulele de amplificare a tranzitului pe baza diferențelor în funcția și expresia integrinei. Cell, 73, 713-724.

Watt, FM și Hogan, BLM (2000). Din Eden: celulele stem și nișele lor. Science, 287, 1427-1438.

Taylor, G., Lehrer, MS, Jensen, PJ și colab. (2000). Implicarea celulelor stem foliculare în formarea nu numai a foliculului, ci și a epidermei. Cell, 102, 451-461.

Wright, NA (2000). Repertoriul celulelor stem epiteliale din intestin: indicii despre originea liniilor celulare, a unităților proliferative și a cancerului. Int J Exp Pathol, 81, 117-143.

Shinohara, T., Orwig, KE, Avarbock, MR, și colab. (2001). Remodelarea testiculelor postnatale de șoarece este însoțită de modificări dramatice ale numărului de celule stem și ale accesibilității nișei. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 6186-6191.

Lie, DC, Song, H., Colamarino, SA, et al. (2004). Neurogeneza în creierul adult: noi strategii pentru bolile sistemului nervos central. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 44, 399421.

Yin, T. și Li, L. (2006). Nișele celulelor stem în os. J Clin Invest, 116, 1195-1201.

Flickinger, RA (1999). Diferențierea ierarhică a celulelor progenitoare multipotente. Bioessays, 21, 333-338.

Quesenberry, PJ, Colvin, GA, Abedi, M., et al. (2005). Continuul celulelor stem. Ann NY Acad Sci, 1044, 228-235.

Gotz, M. și Huttner, WB (2005). Biologia celulară a neurogenezei. Nat Rev Mol Cell Biol, 6, 777-788.

Watt, FM (1998). Celulele stem epidermice: markeri, modelare și controlul destinului celulelor stem. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 353, 831-837.

Kaur, P. (2006). Celulele stem epidermice interfoliculare: identificare, provocări, potențial. J Invest Dermatol, 126, 1450-1458.

Diaz-Flores, L., Jr., Madrid, JF, Gutierrez, R., et al. (2006). Localizarea celulelor stem și tranzitamplificatoare adulte. Histol Histopathol, 21, 995-1027.

Kondo, M., Wagers, AJ, Manz, MG și colab. (2003). Biologia celulelor stem hematopoietice și a progenitoarelor: implicații pentru aplicarea clinică. Annu Rev Immunol, 21, 759-806.

Shizuru, JA, Negrin, RS și Weissman, IL (2005). Celulele stem și progenitoare hematopoietice: regenerarea clinică și preclinica a sistemului hematolimfoid. Annu Rev Med, 56, 509-538.

CAPITOLUL 5

Baza miocardică a insuficienței cardiace Rolul interstițiului cardiac

Ashleigh A. Owen și Francis G. Spinale

Cu un stres cardiovascular prelungit sau stimuli fiziopatologici, în interiorul miocardului are loc o cascadă de evenimente structurale compensatorii. Acest proces are loc ca un continuum și a fost definit ca remodelare miocardică (vezi capitolul 15). Acest proces de remodelare a fost demonstrat în compartimentul miocardic după infarct miocardic (IM), cu hipertrofie sau boală cardiomiopatică. Un indice utilizat în mod obișnuit al procesului de remodelare a ventriculului stâng (LV) este cuantificarea volumelor camerelor.1-5 Dilatarea progresivă a VS la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (ICC) este asociată cu o incidență mai mare a morbidității și mortalității.3-4 În plus, tratamentele farmacologice care oferă un efect benefic asupra supraviețuirii la pacienții cu ICC sunt foarte adesea asociate cu aceste rate de diminuare și atenuare observațională a VS71. datele sugerează că intervențiile care modifică direct procesul de remodelare a miocardului VS dețin promisiune terapeutică în cadrul ICC. O serie de factori celulari și extracelulari contribuie probabil la procesul complex de remodelare miocardică. De exemplu, remodelarea miocardică după MI include modificări ale structurii și funcției vasculare coronariene,

pierderea miocitelor, hipertrofia miocitelor rămase și creșterea mărimii și numărului de celule nonmiocite, toate acestea ducând la modificări neuniforme ale geometriei peretelui miocardic VS. În timp ce remodelarea miocardică este însoțită de modificări ale constituenților celulari ai miocardului VS, apar modificări semnificative în structura și compoziția matricei extracelulare (ECM). 8-27 O mai mare apreciere pentru natura extrem de complexă și dinamică a ECM poate fi realizată prin imagistica miocardică și interogarea directă a interstițiului.28-30 Un exemplu de complexitate a ECM și interfața strânsă în ceea ce privește structura și funcția țesuturilor este exemplificată prin înghețarea microscopică electronică gravată prin înghețare. strâns cuplate cu membrana celulară și structurile intracelulare. Atât în studiile la om, cât și la animale, s-a raportat că modificările interfeței colagenului, atât în structură, cât și în compoziție, apar în miocardul VS, care la rândul lor pot influența geometria VS.14-28,32-30 Prin urmare, identificarea și înțelegerea sistemelor biologice responsabile pentru sinteza și degradarea ECM în miocard au o importanță deosebită în progresia ICC. Prin urmare, scopul acestui capitol este patruplu. În primul rând, prezentați o scurtă prezentare a structurii și biosintezei ECM miocardice. În al doilea rând, demonstrează pe scurt modul în care ECM este alterată în stări importante de boală care provoacă ICC: IM, hipertensiune arterială și cardiomiopatie. În al treilea rând, discutați despre modul în care activarea crescută a unui sistem proteolitic interstițial contribuie probabil la remodelarea ECM în CHF. În al patrulea rând, definiți

căi de semnalizare și celulare care pot fi potențiale ținte terapeutice pentru modularea structurii și funcției ECM în contextul CHF.

STRUCTURA MATRICEI EXTRACELULARE MIOCARDICE ȘI

COMPOZIȚIE

ECM miocardică conține o rețea de colagen fibrilar, o membrană bazală, proteoglicani și glicozaminoglicani și molecule de semnalizare bioactive. Colagenul fibrilar miocardic, cum ar fi colagenul de tip I și III, asigură integritatea structurală a miocitelor alăturate, oferă mijloacele prin care scurtarea miocitelor este tradusă în funcția generală a pompei VS și este esențială pentru menținerea alinierii miofibrilelor în interiorul miocitelor printr-o relație colagen-integrină-cito-scheletic-miofibril-328-fibrilar-32. matricea a fost considerată inițial a forma un complex relativ static, acum se recunoaște că aceste proteine structurale pot suferi o degradare rapidă și o rotație destul de rapidă. Țesătura complexă de colagen fibrilar, care înconjoară miocite individuale în miocard, este demonstrată în Figura 5-1. Formarea fibrilelor de colagen implică modificarea posttranslațională. Carboxiterminalul fibrilei de procolagen este scindat printr-o reacție proteolitică, care are ca rezultat o modificare conformațională necesară reticularii fibrilei de colagen și formării triplei helix.37 O etapă critică în formarea corectă și orientarea structurală a matricei fibrilare de colagen este reticularea colagenului. S-a demonstrat clar că întreruperea reticularii colagenului modifică structura ECM miocardică și, la rândul lor, geometria și funcția VS.38-40 În plus, modificările reticularii colagenului fibrilar au fost identificate în probele miocardice prelevate de la pacienți cu ICC în stadiu terminal.15 În timp ce noile formate, nereticulate, fibrilele de colagen sunt vulnerabile la degradarea colagenului triple, fibrilele

de colagen sunt vulnerabile la degradarea triplehelului. proteoliza și degradarea ulterioară necesită clivaj enzimatic specific. În timpul formării legăturilor încrucișate de colagen, peptida carboxiterminală este eliberată în spațiul vascular.41-43 Colagen tip I

FIGURA 5-1 A, Un exemplu de natură complexă a ECM și interrelația strâns cuplată cu membrana celulară și structurile intracelulare este exemplificat în această micrografie a unui condrocite și ECM obținut prin microscopie cu congelare rapidă, gravată adânc.31 ECM este dens umplut cu o arhitectură înalt structurată, cu o arhitectură plasmatică (PM) directă (PM). Porii nucleari sunt evidenti pe membrana nucleara (NM) si subliniaza aranjamentul strans cuplat intre nucleu si ECM. Această imagine întărește conceptul că modificările în structura și funcția ECM vor afecta direct procesele celulare. B, Secțiuni de miocard au fost fixate prin perfuzie și apoi supuse digestiei prin macerare și microscopiei electronice cu scanare pentru a îndepărta constituenții celulari și pentru a oferi un relief mai mare al matricei de colagen fibrilar.179 Țesătura de colagen fibrilar care înconjoară profilele individuale de miocite și gradul de complexitate în ceea ce privește rețeaua ECM tridimensională pot fi apreciate cu ușurință prin acest proces. (A, imaginea prin amabilitatea Dr. Robert Mecham, Școala de Medicină a Universității din Washington. B, reprodus din Rossi MA. Scheletul de țesut conjunctiv în ventriculul stâng normal și în hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă și miocardita chagasică cronică. Med Sci Monit 2001;7:820-832.)

formarea fibrelor are ca rezultat eliberarea unei propeptide carboxiterminale de tip I de 100 kDa (PIP).43-45 În mod similar, formarea fibrelor mature de colagen III are ca rezultat eliberarea unei peptide procolagen de 42 kDa (PIIIP).43-44.

Integrinele sunt o familie de proteine transmembranare care îndeplinesc funcții multiple în ceea ce privește structura și funcția miocardică.32-34 Integrinele formează interfața de legare cu proteinele care cuprind membrana bazală și, prin urmare, influențează direct creșterea și geometria miocitelor. Mai mult decât atât, integrinele se unesc în locuri structurale importante din miocite numite costameri, care sunt compuse din proteine citoscheletice, cum ar fi a-actinina și vinculina, care formează o rețea de suport intracelular cheie pentru asamblarea proteinelor contractile și menținerea alinierii sarcomerice.32-34-40-47. ca kinază de adeziune focală. Astfel, întreruperea interacțiunilor normale integrină-ECM va duce probabil la modificări semnificative ale structurii și funcției miocitelor.

Există o serie de proteine extracelulare care cuprind membrana bazală, cum ar fi colagenul IV, fibronectina și laminina. Este membrana bazală care formează punctele de ancorare pentru matricea fibrilă și punctele de contact pentru alți proteoglicani, cum ar fi sulfatul de condroitină, în cadrul ECM. De exemplu, legarea abundentă a glicozaminoglicanilor neramificati încărcați negativ în sulfatul de condroitin are ca rezultat o moleculă cu o activitate osmotică foarte mare.48 În consecință, modificările conținutului și distribuției acestor proteoglicani vor afecta hidratarea în spațiul extracelular și, la rândul lor, influențează direct caracteristicile de complianță miocardică. Mai mult, aceste molecule foarte încărcate din ECM au ca rezultat formarea unui gel hidratat, care servește ca un rezervor pentru moleculele de semnalizare și peptidele bioactive. Prin urmare, ECM este un determinant important al interacțiunilor receptor-ligand extracelular. O altă funcție importantă a ECM miocardică este aceea că servește ca un rezervor pentru moleculele de semnalizare biologică critice care reglează structura și funcția miocardică. De exemplu, factorul de necroză tumorală a (TNF-a) este inițial o moleculă legată de membrană care necesită procesare proteolitică și eliberare în spațiul interstițial pentru a forma complexe de liganzi cu receptori înrudiți.49-51 De asemenea, factorul de creștere transformator |3 (TGF-|3) există într-o formă latentă legată de ECM și necesită un semnal interstițial de procesare interstițială competentă. Semnalizarea TGF produce răspunsuri celulare multiple – cel mai important, stimularea sintezei proteinelor ECM.55-57 Astfel, deși acest capitol se va concentra în primul rând asupra rețelei fibrilare de colagen, se recunoaște că interstițiul miocardic este un mediu complex care conține molecule structurale și de semnalizare care afectează în mod direct funcția miocardică.

REMODELAREA MATRICEI EXTRACELULARE MIOCARDICE ÎN INSUFICIENTA CARDIACA CRONICA

Miocardul este o structură extrem de organizată care conține o rețea vasculară, celule nonmiocite, cum ar fi fibroblaste și macrofage, și miocite cardiace. ECM formează un continuum între aceste tipuri de celule în cadrul miocardului și oferă o rețea structurală de susținere pentru a menține geometria miocardică în timpul ciclului cardiac. S-au identificat

modificări semnificative ale structurii și compoziției ECM miocardice în stările de boală cardiacă care dau naștere manifestării clinice a ICC.

Remodelarea matricei extracelulare miocardice în infarctul miocardic

Este recunoscut acum că în urma MI acut apar o serie de evenimente arhitecturale care implică atât regiunile infarctate, cât și cele neinfarctate.3-5-7-10-12 Procesul de remodelare VS, care are loc în perioada post-IM, poate fi considerat în două faze: faza acută de vindecare și faza cronică adaptativă. Faza acută a vindecării IM implică necroza miocitelor și fibroza de înlocuire (vezi capitolul 15). În faza de adaptare cronică, apar modificări în regiunea MI și în regiunea neinfarctată. În regiunea MI, fibroblastele proliferează și formează o matrice extracelulară care oferă o structură de sprijin pentru maturarea cicatricii de infarct. Această matrice extracelulară din regiunea MI oferă, de asemenea, un mijloc de a lega fasciculele miocite viabile și formează astfel un substrat pentru a rezista deformării de la tensiunile intracavitare generate în timpul ciclului cardiac. Eșecul acestui suport extracelular a fost asociat cu subțierea peretelui VS și alunecarea fasciculelor miocitelor.3-5,8-12 Acest proces de remodelare advers a fost denumit „expansiune infarctului" și are loc în absența leziunii suplimentare a miocitelor sau a modificărilor condițiilor de încărcare a VS. Studiile efectuate în ultimul deceniu au demonstrat în mod clar că modificările din matricea miocardică contribuie la procesul de remodelare a VS post-IM.1-10-19-20-23-24. O serie de studii clinice au demonstrat clar un risc crescut de dezvoltare a insuficienței cardiace și mortalitate la acei pacienți cu expansiune IM și dilatare regională, de fapt, în măsura în care după extinderea IM77. remodelarea miocardică ulterioară a ventriculului stâng sunt cei mai puternici predictori pentru dezvoltarea CHF.0-7 Pe lângă CHF, formarea afectată de ECM în regiunea MI a fost asociată cu ruptura VS.23 Spre deosebire de regiunea MI, s-a postulat că o accelerare a degradării ECM are loc în miocardul care înconjoară IM și poate facilita procesul de expansiune în departe. Aceste evenimente din ECM miocardică apar într-o manieră dependentă de timp și regiune după MI. Astfel, diferite modele de remodelare a ECM au loc simultan în perioada post-IM; acumularea sporită de ECM are loc în regiunea MI, în timp ce o degradare crescută are loc în zona de frontieră. Strategii terapeutice

care vizează minimizarea gradului de expansiune a infarctului trebuie să țină cont de cerința absolută de a maximiza stabilitatea ECM în regiunea MI. Studiile pe animale au demonstrat că modularea degradării ECM în perioada timpurie postIM a redus gradul relativ de expansiune a infarctului; cu toate acestea, a afectat, de asemenea, răspunsul de vindecare a rănilor în cadrul MI.23-24. Studiile anterioare au demonstrat, de asemenea, clar că strategiile terapeutice care vizează răspunsul inflamator în perioada post-IM timpurie nu sunt asociate cu rezultate favorabile.3-4 Mecanismele și stimulii care determină echilibrul dintre sinteza și degradarea ECM sunt probabil să fie diferiți în fiecare regiune a ventriculului stâng al IM. Astfel, elucidarea mecanismelor moleculare care controlează local sinteza și degradarea ECM în perioada post-IM va produce probabil strategii terapeutice specifice care vor facilita răspunsul de vindecare a rănilor, atenuând în același timp remodelarea miocardică adversă care dă naștere expansiunii infarctului și insuficienței VS.

Remodelarea matricei extracelulare miocardice în hipertrofia ventriculară stângă

Semnul distinctiv al remodelării structurale miocardice cu hipertrofie de suprasarcină de presiune (POH), cum ar fi hipertensiunea sau stenoza aortică, este acumularea de ECM.58-63 Mai exact, POH prelungită este asociată cu acumularea semnificativ crescută de colagen între miocite individuale și fasciculele miocitelor. Amploarea și gradul remodelării ECM cu POH sunt exemplificate în mod clar de studiile reper ale lui Weber și Janicki.47-48 După cum se arată în Figura 5-2, aceste studii au demonstrat îngroșarea țesăturii de colagen și conținutul relativ crescut între miocite într-un model de primate non-umane de POH. În timp ce acumularea de ECM cu POH nu este exclusivă pentru colagen, aceste studii structurale inițiale au dat naștere termenului generic de fibroză miocardică pentru a descrie acest proces de remodelare extracelulară. În POH, acumularea de ECM și eventuala fibroză miocardică contribuie semnificativ la funcția VS. Cu POH, arhitectura extrem de organizată a ECM este înlocuită cu un ECM îngroșat, prost organizat. Astfel degradarea inițială a

ECM normală este probabil urmată de scăderea capacității de degradare și turnover a ECM în etapele ulterioare ale POH.43-45,60-71 Nivelurile plasmatice crescute de PIP și PIIIP apar în hipertensiune arterială și implică faptul că apar sinteze și remodelare semnificative a ECM, care pot fi asociate cu procesul de remodelare a VS.45-47 În special, creșterea proprietăților ECM și creșterea sunt direct asociate cu proprietățile miocardice ale LV. rigiditatea miocardică, care la rândul ei determină caracteristici slabe de umplere în timpul diastolei.64-71 Într-adevăr, dovezile clinice recente sugerează că acumularea progresivă de ECM și disfuncția diastolică sunt mecanisme patofiziologice importante care stau la baza insuficienței cardiace la pacienții cu POH.60,61,69-72. să apară în timpul progresiei POH poate să nu fie ușor reversibil.73-75 Astfel, un concept emergent susținut atât de studiile de bază, cât și de cele clinice este că modificările dinamice ale structurii și compoziției ECM miocardice apar în POH și pot contribui la anumite manifestări ale disfuncției diastolice și în cele din urmă a ICC. Un capitol cuprins în acest text de Zile și colab. discută mai detaliat factorii care contribuie la disfuncția diastolică și în cele din urmă la CHF.76

Remodelarea matricei extracelulare miocardice în cardiomiopatie

Cardiomiopatiile dilatate sunt o clasificare a stărilor de boală miocardică primară care constituie o proporție semnificativă a pacienților cu insuficiență cardiacă. În timp ce cauzele cardiomiopatiei dilatative sunt diverse, a fost dezvoltată o schemă generală de clasificare fiziopatologică, numită ischemic, idiopatic (nonischemic) sau infecțios. Fiziopatologia cardiomiopatiei dilatative implică o creștere a razei camerei ventriculare VS comparativ cu grosimea peretelui. Acest raport crescut este însoțit de creșterea stresului peretelui miocardic, care poate favoriza, la rândul său, o dilatare suplimentară. La pacienții cu remodelare și dilatare rapid progresivă a VS, morbiditatea și mortalitatea sunt crescute.77,78 La nivel miocardic, la pacienții cu boală cardiomiopatică apar modificări semnificative ale ECM miocardice și probabil facilitează acest proces de remodelare8,9,13-16. DCM.8,15

DEGRADAREA PROTEOLITĂ A MATRICEI EXTRACELULARĂ: METALOPROTEINAZELE MATRICEI

Metaloproteinazele matriceale (MMP) sunt o familie de proteaze dependente de zinc care joacă un rol într-un număr de procese de remodelare tisulară.11,12,77-84 În prezent, au fost identificate și caracterizate mai mult de 25 de MMP-uri umane distincte. MMP-urile s-au dovedit a fi responsabile pentru remodelarea matricei într-un număr de procese fiziologice, cum ar fi creșterea osoasă și vindecarea rănilor, împreună cu procese patologice, cum ar fi inflamația, invazia tumorală și metastaza. regiuni modulare. Secvențele de peptidă semnal și propeptidă constituie domeniul NH2-terminal. Domeniul catalitic conține regiunea de legare a zincului (Zn2+) și este responsabil pentru activitatea proteolitică. Domeniul hemopexină/vitronectină se găsește în toate MMP-urile, cu excepția MMP-7, și conferă specificitate de substrat. Pentru ca activarea MMP să aibă loc, trebuie să aibă loc o secvență de evenimente proteolitice. În starea latentă, domeniul catalitic MMP este ascuns de

propeptida mediată de o interacțiune cisteină-Zn2+.83-88 Această interacțiune biochimică de disimulare a situsului catalitic cu activare ulterioară este cunoscută ca comutatorul cisteinei. MMP-urile au fost clasificate istoric în subgrupuri pe baza specificității substratului și/sau a structurii și o nomenclatură informală pentru unele dintre MMP-urile individuale a apărut din aceste studii inițiale de substrat. Cu toate acestea, există o suprapunere semnificativă în substraturile proteolitice MMP și acum este utilizată o clasificare numerică mai rigidă. MMP-urile importante în contextul acestei revizuiri includ colagenaze precum MMP-1 și MMP-13, stromelizinele/matrilizinele MMP-3/MMP-7, gelatinazele MMP-9 și MMP-2 și MMP-urile de tip membrană (MT-MMP). Odată activate, MMP-urile pot funcționa sinergic pentru a degrada întreaga componentă a matricei extracelulare. Din acest motiv este important ca activitatea lor să fie ținută sub control strict.

Regulamentul transcripțional

Controlul expresiei genelor prin modificări ale transcripției este un determinant important al nivelurilor de țesut MMP.85-93 Caracterizarea promotorilor genei MMP a oferit o perspectivă asupra posibilelor mecanisme care reglează expresia genei MMP. Studiile au identificat mai multe secvențe consens pentru proteinele de legare nucleară pe genele MMP.85,86 Aceste elemente includ elementul de răspuns tumoral (TRE), situsurile de legare a proteinei activatoare-1 (AP-1) și situsurile de amplificare a proteinei A-binding A-3 (PEA-3) de amplificare a virusului poliomului. Siturile AP-1 și TRE leagă dimerii familiilor Fos și Jun, în timp ce membrii familiei Ets de factori de transcripție se leagă de situsurile PEA-3. Deși există asemănări între promotorii MMP, promotorul MMP-2 este deosebit de diferit de alți membri ai familiei MMP.85,86,91 Deși majoritatea genelor MMP conțin elemente promotoare similare, poziția elementelor în raport cu site-ul de începere a transcripției diferă între diferitele MMP, ceea ce poate explica parțial modele de expresie diferite. Un exemplu clar de reglare transcripțională diferențială a MMP în miocard a fost obținut folosind constructe promotor-reporter MMP.94,95 Mai exact, promotorul MMP de

lungime completă este fuzionat cu un reporter și plasat în genomul șoarecelui.94,95 Prin această abordare, activitatea promotorului specific de tip MMP poate fi examinată dintr-un aspect spațial și temporal de stimul, cum ar fi un stimul spațial și temporal. Monturi reprezentative de inimă întregă pentru activitatea promotorului MMP-9 și MMP-2 sunt prezentate în Figura 5-3. Activitatea promotorului MMP-9 și MMP-2 a fost ușor de apreciat în urma inducerii MI la șoarecii transgenici, dar modelele spațio-temporale au fost diferite. Aceste studii demonstrează în mod clar că reglarea activității promotorului MMP constituie un accent important pentru inducerea selectivă a MMP în miocard.

Polimorfisme ale genelor matrice ale metaloproteinazei

Potențiala importanță a genei MMP/reglării transcripționale poate fi demonstrată și din studiile clinice care identifică forme variante de secvențe ADN și polimorfisme pentru mai multe dintre subtipurile de MMP.96-109 Polimorfismele identificate până acum afectează adesea regiunea promotoare a genei MMP și, prin urmare, influențează pașii critici în legarea factorilor de transcripție și eficiența generală a transcripției. O prezentare generală a unora dintre polimorfismele majore raportate cu privire la MMP-9, -2, -3 și MMP-1 și consecințele potențiale ale acestor modificări ale secvențelor ADN sunt rezumate în Tabelul 5-1. Cele mai intens studiate până în prezent sunt polimorfismele care apar în regiunea promotorului pentru MMP-9 și MMP-3.96-103,107,109 În ceea ce privește MMP-9, a fost observată o variantă de genă în regiunea promotorului situată la poziția -1562 față de situsul de început al transcripției. Această variantă de MMP-9 este o substituție cu o singură bază în care are loc o tranziție între citozină (C) și timidină (T). Alela T are ca rezultat un nivel relativ mai ridicat de activitate a promotorului în comparație cu alela C.96-98 La rândul său, prezența alelei MMP-9 1562(T) a fost asociată cu niveluri plasmatice crescute ale proteinei MMP-9.96 O variantă naturală în regiunea promotorului MMP-3 este alelele 5A și 6A care semnifică respectiv o secvență 6 a denină. Alela 5A a fost asociată cu o activitate crescută a promotorului MMP-3 și, la rândul său, a crescut nivelurile relative ale proteinei MMP-3.99-103 În schimb, alela 6A a fost asociată cu o activitate redusă a promotorului MMP-3. Într-un studiu efectuat la peste 2800 de pacienți japonezi, polimorfismul 5A a fost asociat cu un risc crescut de IM la femei.101 Mizon-Gerad și colab. au raportat, de asemenea, că homozigoza pentru alela 5A la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică a fost asociată cu o rată de supraviețuire redusă. 1G/2G) este asociat cu

1171-5A/6A	ÎActivitate de promovare	ÎRisc de post-MI	99, 100,
remodelare	101, 102,		
107			

accelerarea remodelării miocardice adverse ale VS la pacienții post-IM.104-105 Într-un alt studiu, anumite polimorfisme de nucleotide unice din promotorul MMP-1 despre care se crede că reduc activitatea transcripțională a MMP-1 au fost identificate și asociate cu risc redus de MI.106 Deși este probabil ca polimorfismele MMP suplimentare să fie identificate, aceste polimorfisme MMP nu trebuie să ofere o clarificare a geno-efectului. relația dintre sistemul MMP și remodelarea matricei miocardice. O altă considerație este că aceste polimorfisme MMP pot să nu apară ca evenimente independente, ci mai degrabă sunt asociate cu alte polimorfisme din genom. Cu toate acestea, este intrigant să se speculeze că aceste polimorfisme MMP pot fi capabile să identifice acei pacienți care sunt mai vulnerabili la remodelarea miocardică a matricei adverse și, prin urmare, este probabil să experimenteze o progresie mai rapidă a ICC.

Neurohormoni, citokine și activare intracelulară

Expresia ARNm MMP poate fi influențată de o varietate de molecule de semnalizare biologică, cum ar fi neurohormoni, corticosteroizi și citokine (vezi Capitolul 11). De exemplu, s-a demonstrat că citokinele cum ar fi TNF influențează expresia genei MMP prin activarea și modularea elementelor de răspuns pe promotorii genei MMP în mai multe sisteme celulare.90,92,111-113 În timp ce mecanismele de inducere a MMP de către acești factori pot fi complexe, o cale comună pare să implice situsul AP-1, cum ar fi retinoizii și alți factori, cum ar fi retinoizii, retinoizii și retinoizii89,90. se crede că inhibă expresia genei MMP prin mai multe mecanisme, care includ sechestrarea proteinelor AP-1 nelegate.114 Transcrierea MMP-urilor nu depinde numai de un portofoliu specific de factori de transcripție, dar poate fi determinată și de un răspuns specific celulei. De exemplu, interleukina-1 induce expresia MMP-1 și MMP-3 în fibroblaste, dar nu și în keratinocite, iar factorul de creștere transformator p suprimă producția de MMP-9 în fibroblaste, dar induce producerea acesteia în keratinocite. la citokinele inflamatorii, care induc factorul nuclear kB, s-a demonstrat că provoacă o reglare în sus a MMP-9.116,117 În mai multe sisteme celulare, expunerea la esterii de forbol, care activează calea intracelulară a proteinei kinazei C (PKC), crește, de asemenea, transcripția ARNm MMP.111 În cele din urmă, studiile anterioare au identificat o expresie transmembranară specifică a proteinei MMP in vitro; proteina inductoare a metaloproteinazei matricei extracelulare (EMMPRIN).118-121 Domeniul cel mai activ al investigației EMMPRIN a fost în ceea ce privește invazia tumorală unde expresia crescută a EMMPRIN a fost localizată în zone cu activitate de remodelare intensă sau tumori foarte invazive.119 În acest proces patologic de remodelare a țesuturilor, este probabil ca EMMPRIN să fie un factor de stimulare contributiv al metastazei tumorale în metastază. Un studiu clinic recent a demonstrat în mod clar o suprareglare a EMMPRIN în trombocite după MI.121 Mai mult, au fost identificate niveluri crescute de EMMPRIN la pacienții cu DCM.14 Din aceste motive EMMPRIN poate fi, de

asemenea, un factor important care contribuie la reglarea pozitivă a diferitelor MMP în contextul remodelării miocardice.

Activarea matricei metaloproteinazei

În timp ce nivelul sintezei MMP este un determinant important al degradării matricei, adevărata capacitate de degradare a MMP-urilor depinde de activarea proenzimei MMP. După ce au fost sintetizate într-o formă latentă, pro-enzimă sau zimogenă, MMP-urile sunt secretate în spațiul extracelular. Pentru ca activarea zimogenului MMP să aibă loc, trebuie să aibă loc o secvență de evenimente proteolitice. Astfel, un punct de control important al activității MMP este scindarea proteolitică de către alte enzime (de exemplu, serin proteaze și alte specii de MMP) sau expunerea la anumiți efectori fizici și chimici.83,84,88 Pentru ca activarea MMP să aibă loc, secvența NH2 terminală a domeniului propeptidic trebuie să fie scindată, rezultând expunerea situsului de legare a zincului catalitic. S-a demonstrat că serin proteaze, cum ar fi plasmina, pot genera MMP active. În plus, activarea MMP poate avea loc și la suprafața celulei implicând MT-MMP-urile.122-128 La membrana celulară, MT-MMP este deja într-o stare activă, astfel încât să poată activa apoi alte specii de MMP la suprafața celulei. S-a stabilit în mod clar că MT1-MMP activează MMP-2 și, de fapt, poate fi calea predominantă pentru activarea MMP-2.123-128 Mai mult, se pare că există un portofoliu proteolitic foarte larg pentru MT1-MMP, ceea ce ar implica că acest tip de MMP poate participa într-o serie de cascade enzimatice și de semnalizare, în special în cadrul ECM85, în special în cascadele enzimatice și de semnalizare. relevanță deoarece au fost identificate niveluri robuste de MT1-MMP atât în formele experimentale, cât și în cele clinice ale CHF.14,25,30,129-131.

Inhibarea metaloproteinazei cu matrice endogene

Un alt punct important de control al activității MMP este în inhibarea enzimei activate prin acțiunea unui grup de inhibitori specifici de MMP numiți inhibitori de țesut ai metaloproteinazelor matriceale (TIMP).11,12,81-84 Există patru specii de TIMP cunoscute dintre care TIMP-1 și TIMP-2 sunt cele mai bine caracterizate. TIMP-urile sunt proteine cu greutate moleculară mică care se pot complexa necovalent cu eficiență ridicată la MMP-uri într-un raport molar de 1:1. Prin urmare, aceste proteine inhibitoare sunt an

78 sistem endogen important pentru reglarea activității MMP in vivo. În timp ce TIMP-urile sunt exprimate într-o varietate de celule, TIMP-4 arată un nivel ridicat de expresie în țesutul cardiovascular.132-133 Deși se crede că rolul predominant al TIMP-urilor este inhibarea enzimelor active, aceasta este probabil o vedere prea simplistă a funcției acestor proteine. Pentru exemplul CH 5, studiile au demonstrat că TIMP-urile sunt implicate în procesul de activare a MMP, prezintă proprietăți asemănătoare factorilor de creștere și participă la apoptoză.134-137 Într-un studiu, supraexprimarea TIMP-1, -2, -3, -4 a fost indusă în fibroblastele miocardice murine prin adenoviral-mediate de transducția diferențială a Manului, după observarea diferențială a transducției biologice135. TIMP, inclusiv efectele asupra sintezei și apoptozei colagenului. Aceste diferențe nu au fost secundare inhibării MMP, deoarece

studiile anterioare care implicau inhibarea farmacologică a MMP nu au recapitulat aceste efecte, indicând astfel o acțiune directă a TIMP-urilor asupra funcției fibroblastelor. Mai mult, au fost observate și efecte specifice TIMP; TIMP-2 a provocat o creștere puternică a sintezei de colagen, în timp ce TIMP-3 a accelerat apoptoza fibroblastelor. Aceste rezultate subliniază natura extrem de diversă și complexă a proteinelor existente în interstițiul miocardic.

Metaloproteinazele matriceale și remodelarea miocardică

Metaloproteinazele matriceale și infarctul miocardic

Deși depind de severitatea și durata injuriei ischemice, pot apărea modificări ale structurii colagenului miocardic VS în urma infarctului miocardic care ar implica modificări ale activității MMP în interstițiul miocardic.8-12 Mai multe studii clinice au furnizat date care să demonstreze că nivelurile plasmatice crescute ale MMP apar la pacienți în perioada precoce post-IM.138-14. iar profilurile TIMP apar la pacientii post-IM. Cu toate acestea, specificitatea acestei eliberări de MMP în ceea ce privește activarea MMP miocardică și relația cu rezultatele clinice rămâne o zonă de investigare activă.

Studiile experimentale au furnizat dovezi mecaniciste că expresia crescută și activarea MMP-urilor contribuie la procesul de remodelare post-MI. MMP-urile pot juca un rol operativ în mai multe faze ale MI în evoluție. În primul rând, activarea timpurie a MMP poate fi esențială pentru degradarea interfeței extracelulare dintre regiunile ischemice și nonischemice și, prin urmare, oferă o ieșire pentru celulele inflamatorii în regiunea MI. În al doilea rând, activarea MMP-urilor în regiunea MI poate facilita degradarea proteinelor extracelulare necesară pentru formarea corectă a cicatricilor și angiogeneza. În al treilea rând, activarea prelungită sau o accelerare a exprimării MMP în miocardul viabil post-MI poate contribui la procesul de expansiune a infarctului. Un eveniment comun după ischemia miocardică și reperfuzia ulterioară este un aflux de celule inflamatorii în regiunea ischemică, care are ca rezultat eliberarea și activarea unui număr de enzime proteolitice. S-a demonstrat că neutrofilele eliberează mai multe specii de MMP, inclusiv MMP-8 și MMP-9.79-84. Fibroblastele și celulele musculare netede sintetizează, de asemenea, un complement de MMP, inclusiv MMP-9. Studiile anterioare au demonstrat că MMP-urile, în special MMP-2 și MMP-9, pot fi sintetizate de către miocite.11-12 Astfel, inducerea MMP-9 după MI este probabil rezultatul MMP-9 eliberat din tipurile de celule endogene și exogene. Rolul presupus al inducției MMP-9 de a contribui la procesul de remodelare post-MI a fost exemplificat în studiile transgenice la șoarece.24 Cu toate acestea, este puțin probabil ca un singur tip de MMP să fie responsabil pentru procesul advers de remodelare post-IM. De exemplu, s-a demonstrat că ștergerea genei a MMP-2 provoacă efecte favorabile asupra geometriei și funcției VS în perioada timpurie post-IM.22

Pe lângă inducerea unui portofoliu mare de MMP în perioada post-IM, o pierdere a controlului inhibitor al MMP pare să joace un rol important în procesul de remodelare adversă a LV. În primul rând, inhibarea farmacologică a MMP desfășurată în diferite modele animale de IM a demonstrat invariabil un efect favorabil asupra procesului de remodelare

post-IM timpurie.23-130-131 În al doilea rând, inducerea MMP-urilor în miocard post-IM nu este paralelă cu o inducere a TIMP-urilor. remodelare accelerată post-IM LV.20-142 Aceste constatări sugerează că expresia și activarea crescută a MMP cuplată cu o pierdere a controlului inhibitor al MMP endogen apare la începutul perioadei post-IM și contribuie la remodelarea post-IM.

Metaloproteinazele matriceale în hipertrofie

Hipertrofia VS apare ca răspuns la o creștere persistentă fie a presiunii, fie a supraîncărcării de volum. Aceste stări de supraîncărcare cronică au ca rezultat două modele foarte diferite de remodelare a VS și modificări ale matricei extracelulare.11-12-58-76 În stările de supraîncărcare cronică de presiune, o observație comună este acumularea de colagen fibrilar miocardic secundar unei creșteri a sintezei și depunerii de colagen combinată cu o scădere a degradării colagenului. a telopeptidelor de colagen, ceea ce poate sugera și o reducere a activității proteolitice a MMP.43-45 În supraîncărcarea presiunii secundară stenozei aortice, acumularea semnificativă de colagen miocardic a fost asociată cu o creștere concomitentă a nivelurilor relative miocardice de TIMP. hipertrofie.64-70 De exemplu, după cum se arată în Figura 5-4, nivelurile plasmatice crescute de TIMP-1 sunt direct asociate cu prezența hipertrofiei VS, iar nivelurile de TIMP-1 continuă să crească odată cu prezența insuficienței cardiace.70 Studiile experimentale susțin conceptul că activitatea miocardică diminuată a MMP poate facilita colagenul.

fără cu fără cu

HTN HTN CHF CHF

FIGURA 5-4 Nivelurile plasmatice de TIMP-1 au fost cuantificate la pacienții de vârstă egală fără hipertensiune arterială (control, n = 39), la pacienți cu hipertensiune arterială (HTN) dar fără hipertrofie VS (n = 14), la pacienți cu hipertrofie VS (LVH) dar fără simptome de insuficiență cardiacă (n = 23) și la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (26F, n = LVH și CH). Nivelurile de TIMP-1 au părut să crească treptat în funcție de istoria naturală a bolii hipertensive de inimă, cu o creștere semnificativă a pacienților cu LVH și CHF (*P <.05 față de control, #P <.05 vs. LVH fără CHF). (Figura reprodusă din Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Metaloproteinazele matriceale/inhibitorii tisulare ai metaloproteinazelor: relația dintre modificările determinanților proteolitici ai compoziției matricei și manifestările structurale, funcționale și clinice ale bolii hipertensive de inimă. Circulation 2006;113(17)-20968:2096.

acumularea în dezvoltarea hipertrofiei.143-140 La șobolanul hipertensiv spontan, dezvoltarea hipertrofiei compensate este asociată cu niveluri crescute de TIMP miocardic, ceea ce ar implica o activitate redusă a MMP.145-140 Modificările activării MMP miocardice sunt probabil să fie dependente de timp și pot să nu fie constante pe parcursul dezvoltării hipertrofiei de suprasarcină de presiune. În sprijinul acestui postulat, studiile finalizate de

acest laborator demonstrează modificări dependente de timp ale nivelurilor MMP miocardice în urma unui stimul de supraîncărcare a presiunii acut și prelungit.02 În plus, folosind o metodă de microdializă pentru a măsura direct activitatea interstițială a MMP, s-a demonstrat că activitatea MMP a fost redusă în funcție de postsarcina VS.28

Spre deosebire de suprasolicitarea cronică a presiunii, a fost raportată o întrerupere a țesăturii normale de colagen fibrilar miocardic în stările de supraîncărcare cronică de volum, cum ar fi regurgitarea mitrală sau fistula aorto-cavală. Această întrerupere este asociată cu niveluri crescute de MMP miocardice și activitate zimografică. 11>12.02.143.144 De exemplu, într-un model de supraîncărcare de volum de șobolan, creșterea activității zimografice a MMP miocardică a fost asociată cu modificări ale volumelor și masei VS.144 Aceste studii ar sugera că inducerea precoce a activității MMP miocardice are loc cu un stimul de supraîncărcare care, la rândul său, modifică suportul extracelular al miocitelor. Aceste modificări ale suportului și arhitecturii fibrilare extracelulare facilitează, la rândul lor, modificări ale dimensiunii și geometriei miocitelor, care este baza structurală a hipertrofiei.

Metaloproteinazele matriceale și cardiomiopatia dilatată

Există mai multe modele animale de cardiomiopatie dilatată (DCM) care au identificat MMP crescute în miocard.18,21,25 Un model de CHF care raportează o relație între remodelarea VS și activitatea MMP este modelul de insuficiență cardiacă indusă de stimulare.17.18.21 În acest protocol de stimulare, activitatea MMP măsurată printr-un test in vitro a fost crescută. Acest studiu a demonstrat că abundența crescută a mai multor specii de MMP în miocard a coincis cu debutul remodelării și dilatației LV. Mai mult, aceste modificări ale nivelurilor miocardice ale MMP și ale geometriei VS au precedat modificări semnificative ale funcției contractile cardiomiocitelor, sugerând că inducerea MMP-urilor miocardice este un eveniment precoce în progresia procesului de insuficiență cardiacă. În mai multe modele de rozătoare ale unui fenotip VS dilatat, a fost stabilită o corelație între creșterea expresiei MMP și procesul de remodelare miocardică.25,143,144 Relații mai definitive cauză-efect între remodelarea miocardică VS și inducerea MMP au fost demonstrate prin utilizarea inhibitorilor farmacologici de MMP18,25. Dilatarea și disfuncția VS.18 În modelul canin al DCM ischemic, inhibarea farmacologică a MMP a atenuat progresia dilatației VS și a disfuncției sistolice.147 Astfel, un mecanism care contribuie la remodelarea VS în DCM provocată experimental este inducerea MMP și activitatea MMP crescută în miocardul VS.

Un număr de studii au examinat expresia relativă a MMP și TIMP în DCM și au demonstrat uniform o creștere a anumitor specii de MMP în insuficiența cardiacă umană în stadiu terminal.13-17 Unul dintre primele studii a fost realizat de Gunja-Smith și colab., în care a fost raportată creșterea activității gelatinolitice a MMP miocardice în DCM. extracte prelevate de la pacienți cu DCM în stadiu terminal.13,14 Mai exact, s-au observat niveluri crescute de MMP-3 și MMP-9 în extractele miocardice DCM comparativ cu miocardul normal. În plus, MMP-13 a fost abia detectat în miocardul normal, în timp ce un semnal imunoreactiv robust pentru MMP-13 a fost observat în miocardul DCM.14 Aceste observații anterioare pot avea relevanță din mai multe motive. În primul rând, MMP-13 a fost asociată

cu stări de remodelare patologică, cum ar fi carcinoamele mamare.148,149 În al doilea rând, MMP-13 este activată de MT1-MMP, în timp ce MMP-1 nu este.85-88 Prin urmare, apariția acestei forme virulente de colagenază interstițială ca colagenază predominantă în cadrul rețelei miocardice DCM poate contribui la degradarea colagenului miocardic DCM. În plus față de nivelurile crescute de MMP-13 cu DCM, cea mai puternică schimbare a tipurilor de MMP a fost nivelul crescut de MT1-MMP.14 Mai mult, nivelurile crescute de MT1-MMP au părut să se datoreze unei inducție în miocite și fibroblaste VS. În mod specific, un semnal robust pentru MT1-MMP a fost localizat în sarcolema miocitelor VS.14 În plus, studii recente au arătat că o inducere și expresie persistentă a MT1-MMP au avut loc în fibroblastele DCM în comparație cu fibroblastele miocardice recoltate de la pacienți care nu suferă defecțiuni (Figura 5-5). pentru activarea MMP și o inducere persistentă a activității proteolitice a MMP în interstițiul miocardic al pacienților cu DCM.

Un mecanism potențial pentru creșterea activității miocardice a MMP asociată cu remodelarea miocardică este o pierdere a controlului inhibitor TIMP endogen.13,14,10 Li și colab. au furnizat dovezi care sugerează că modificările raportului stoechiometric MMP/TIMP au avut loc în stadiul terminal al bolii DCM. cu mostre neefectuate. În plus, atât în DCM ischemic, cât și în cel neischemic, a fost observată o reducere absolută a formării complexului MMP-1/TIMP-1.14 Într-un model transgenic de deleție a TIMP-3, a fost raportat un fenotip DCM în funcție de vârstă.151 Luate împreună, aceste rezultate sugerează că reducerea complexului MMP/TIMP poate apărea în starea cardiomiopatică, care poate contribui la creșterea activității cardiomiopatice și la creșterea activității miocardiopatice. Remodelarea ECM.

FIGURA 5-5 Imagini confocale reprezentative de mare putere ale fibroblastelor miocardice umane normale (panourile din stânga) și DCM (panourile din dreapta) care au fost colorate pentru MT1-MMP, ADN și actină citoscheletică. O colorare citoplasmatică mai robustă pentru MT1-MMP a fost observată în fibroblastele DCM care păreau să se unească în apropierea filamentelor de actină. (Reprodus din Spruill LS, Lowry AS, Stroud RE, et al. Transcripția și translația metaloproteinazei cu matrice de tip membrană 1 în fibroblastele miocardice de la pacienți cu funcție ventriculară stângă normală și de la pacienți cu cardiomiopatie. Am J Physiol Cell Physiol 2007;293(4):C1363-C1363-C1363.)

80 Evenimentele celulare și moleculare care declanșează probabil inducerea MMP-urilor cu DCM sunt probabil să fie multifactoriale. Activarea neurohormonală crescută și nivelurile crescute de citokine sunt semne distinctive biologice ale procesului DCM. Astfel, ar fi o presupunere rezonabilă că aceste molecule de semnalizare produc factori de transcripție care conduc la inducerea CH5 a MMP. După cum sa discutat într-o secțiune anterioară, genele MMP conțin elemente de răspuns care leagă membrii familiei de proteine AP-1. Peptidele și citokinele bioactive, cum ar fi TNF, pot induce factori de transcripție care se leagă la elementele promotorului AP-1 găsite pe mai multe gene MMP. stresul și efortul, de asemenea,

probabil induc expresia MMP în miocardul defect.20,02 La pacienții cu DCM, descărcarea cronică a ventriculului stâng prin utilizarea dispozitivelor de asistență ventriculară a fost asociată cu o reducere a dilatației camerei ventriculare și a nivelurilor MMP miocardice.20 Aceste observații clinice sugerează că nivelul crescut persistent al peretelui miocardic MMP VS poate crește nivelul peretelui miocardic VS.

MODULAREA REMODELĂRII MATRICEI EXTRACELULARE MIOCARDICE: ȚINTE DE DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC

Un potențial de diagnostic/prognostic este monitorizarea remodelării ECM prin determinanții de profil ai sintezei și degradării interstițiale miocardice. După cum a fost detaliat într-o secțiune anterioară, mai multe studii au demonstrat că stabilirea profilului peptidei de colagen și a nivelurilor de TIMP la pacienții cu hipertrofie de supraîncărcare de presiune oferă o perspectivă asupra ratei sintezei ECM și a valorii predictive în ceea ce privește identificarea pacienților cu disfuncție diastolică și ICC. Poate că starea de boală cardiovasculară cel mai activ studiată în ceea ce privește MMP-urile/TIMP-urile plasmatice este în boala coronariană și MI ulterioară. care este exprimat în mod preferenţial în sistemul cardiovascular, a fost examinat la pacienţi până la 0 luni după MI.140 În acest studiu, o creştere mare a MMP-9 plasmatică însoţită de o reducere relativă a TIMP-4 a fost observată la începutul perioadei post-IM. Un efect net potențial al reducerii relative a inhibării MMP în perioada post-MI ar fi o creștere a degradării globale a matricei. Într-adevăr, profiluri unice ale nivelurilor plasmatice de MMP în timpul perioadei post-IM apar ca un predictor independent al remodelării adverse ale VS și al probabilității de progresie la CHF. Profilul MMP/TIMP este în curs de dezvoltare în ceea ce privește pacienții cu boală coronariană cu risc pentru un sindrom coronarian acut și la pacienții post-MI.158-108 Acest profil este rezumat în Tabelul 5-2. Cu toate acestea, gradul în care modificarea modificărilor profilurilor MMP/TIMP plasmatice în timpul perioadei postIM poate modifica în mod benefic cursul remodelării VS și progresia către CHF rămâne de stabilit.

În ceea ce privește intervențiile terapeutice, modularea biosintezei ECM poate oferi strategii noi. De exemplu, a fost demonstrată importanța procesării post-translaționale în ceea ce privește legarea încrucișată a colagenului.37-41-08-09 Astfel, strategiile care modifică stabilitatea fibrilelor de colagen pot oferi un

TABELUL 5—2 I Profilele proteolitice în boala cardiacă ischemică

CORONAR ACUT

DE ARTERE CORONARIANE /MIOCARDIALE

INFARCTUL BOALA

Direcțional Direcțional

Schimbați referințe Schimbați referințele

Profilul plasmatic la pacienții cu boală coronariană stabilită (coloana din stânga) și care urmează un sindrom coronarian acut/IM (coloana din dreapta). Un portofoliu specific MMP/TIMP apare în comparație cu valorile de referință sau de control de referință. De exemplu, nivelurile de MMP-8 și MMP-9 sunt crescute la pacienții cu boală coronariană stabilă și continuă să crească semnificativ în timpul și după un IM. În schimb, nivelurile TIMP nu sunt paralele cu aceste modificări ale nivelurilor MMP, ceea ce ar favoriza o stare proteolitică sporită. Date extrase și rezumate din referințele afișate (Cheie: săgețile indică modificări față de controalele de referință/referente)

abordare în modularea structurii și funcției miocardice a ECM. Datorită faptului că MMP-urile joacă un rol proeminent în procesele de remodelare a țesuturilor, s-a depus un efort mare pentru a dezvolta inhibitori farmacologici de MMP. Acestea au fost inițial construite în jurul unei structuri de hidroxamat.109,172. Un efect secundar sistemic semnificativ și oarecum paradoxal a fost denumit sindromul musculo-scheletal (MSS) sau sindromul „articulației înghețate".109,173-175 În timp ce mecanismele și căile responsabile pentru acest efect advers au rămas necunoscute, utilizarea majorității inhibitorilor parțial hidroximatului MMP a fost abandonată. În consecință, au fost dezvoltați ulterior un număr de inhibitori de MMP nonhidroximat. Acești inhibitori de MMP au prezentat efecte inhibitoare într-o gamă largă de tipuri de MMP și, prin urmare, au fost numiți în mod generic inhibitori de MMP cu „spectru larg". Studiile preclinice ale inhibitorilor MMP cu spectru larg au fost efectuate cu succes pe mai multe modele animale și au fost furnizate în mod uniform efecte benefice în ceea ce privește remodelarea VS și încetinirea progresiei CHF. Mai mult, s-a postulat că inhibarea anumitor MMP, cum ar fi MMP-1, poate contribui semnificativ la dezvoltarea MSS. În consecință, au fost dezvoltați inhibitori de MMP mai selectivi care ar putea fi titrați farmacologic pentru a preveni inhibarea anumitor tipuri de MMP; în special MMP- 1. Cei mai avansați dintre acești inhibitori „selectivi" de MMP în ceea ce privește bolile cardiovasculare a fost PG1108O.131-147-170-177 Acest inhibitor de MMP a fost evaluat în mai multe modele animale de remodelare miocardică și în cele din urmă a avansat într-un studiu clinic. În acest studiu (Prevention of Myocardial Infarct Early Remodeling, PREMIER), au fost înrolați 253 de pacienți post-IM, în principal din centrele internaționale de studiu. Inițial, proiectul studiului prevedea administrarea orală a unei doze de 200 mg de două ori pe zi pentru întregul interval de studiu de 180 de zile. Cu toate acestea, din cauza preocupărilor istorice cu privire la riscul de MSS, regimul de dozare a fost modificat după inițierea studiului.177 Mai exact, pacienții randomizați la PG116800 au fost tratați inițial cu 200 mg o dată pe zi pentru perioada de studiu. Obiectivul principal al acestui studiu au fost indicii ecocardiografici ai dimensiunii VS. Ca compozit, volumele diastolice ale VS au crescut ușor față de valoarea inițială (~10%) la 90 de zile. Gradul relativ de dilatare a VS, în funcție de valorile inițiale, a fost de 8,4% în grupul PG11680 și de 10,3% în grupul placebo. Acest lucru nu a atins semnificație statistică prin testul t. Motivele pentru rezultatul neutru al acestui inhibitor de MMP sunt probabil să fie multifactoriale și includ un regim de dozare inadecvat, o modificare minimă a variabilei de răspuns primar și probleme de design experimental. În ceea ce privește regimul de dozare, este puțin probabil ca acest

studiu să obțină o eficacitate terapeutică semnificativă a PG11680 la un număr mare de pacienți. În mod specific, utilizând datele farmacocinetice publicate și disponibile,147-176 nivelurile plasmatice estimate pentru PG11680 administrate ca doză orală unică de 200 mg au scăzut cu mult sub o concentrație inhibitoare eficientă a oricărui tip de MMP pentru durate de aproximativ 12 ore în fiecare zi. Rezultatul inițial din acest studiu clinic a fost închiderea unui număr de programe de dezvoltare pentru inhibitorii MMP. Consecințele pe termen mai lung ale acestui studiu clinic inițial nu sunt încă pe deplin realizate, dar viitorul apropiat pentru dezvoltarea strategiilor farmacologice pentru inhibarea MMP în contextul clinic al bolilor cardiovasculare este cu siguranță sub semnul întrebării. Cu toate acestea, există câteva lecții importante care pot fi învățate din acest studiu clinic inițial cu inhibitori ai MMP. În primul rând, aceste rezultate subliniază complexitatea traducerii studiilor de bază în terapie clinică în general. În al doilea rând, acest studiu subliniază complexitatea și diversitatea sistemului MMP.

Studiile clinice și experimentale sugerează că reglarea MMP în dezvoltarea CHF este departe de a fi un proces neselectiv, nespecific. Astfel, o casetă specifică de MMP poate fi responsabilă pentru progresia patologică a remodelării ECM miocardice în ICC. O direcție viitoare importantă ar fi definirea portofoliului specific de MMP care sunt exprimate în miocardul eșuat și dezvoltarea strategiilor de direcționare selectivă pentru a inhiba aceste specii de MMP. Stimulii biofizici care contribuie la exprimarea locală a MMP-urilor miocardice este probabil să fie un proces complex și dinamic determinat de sumarea unui număr de semnale extracelulare. Deși este probabil să fie dezvoltate o serie de intervenții terapeutice care vor modula direct mediul extracelular miocardic, este important să recunoaștem că secvența temporală și modelul remodelării ECM miocardice sunt net diferite post-IM, cu hipertrofie indusă de supraîncărcare sau în stări de boală cardiomiopatică. De exemplu, inhibarea degradării ECM poate fi de dorit în cardiomiopatiile rapid progresive, dar poate de fapt exacerba funcția VS în hipertrofie. Inducerea și activarea precoce a MMP pot fi esențiale pentru răspunsul de vindecare a rănilor post-IM, iar inhibarea farmacologică exogenă a MMP poate înrăutăți viabilitatea miocardică în perioada acută de IM. Cu toate acestea, activarea MMP miocardică crescută în mod persistent după un IM stabilit poate contribui la procesul dezadaptativ al expansiunii infarctului. Astfel, strategiile intervenționale care vizează modularea ECM miocardică trebuie să fie specifice timpului și bolii. Progrese ulterioare în interogarea directă a ECM miocardică28,30 și în imagisticarea directă a activității MMP în miocard,29 ar putea oferi instrumentele necesare pentru a aborda această problemă complexă.

Din primul raport al importanței colagenazei de către Gross și colab.178 în ceea ce privește reabsorbția unei cozi de mormoloc, acum este recunoscut clar că remodelarea ECM joacă un rol critic în structura și funcția țesuturilor. ECM miocardică nu este o entitate pasivă, ci mai degrabă o entitate complexă și dinamică

micromediu care reprezintă un important sistem structural și de semnalizare în cadrul miocardului. Cercetările translaționale și clinice viitoare axate pe mecanismele celulare și moleculare I care reglează structura și funcția ECM vor contribui probabil la o înțelegere

îmbunătățită a procesului de remodelare LV în CHF și va produce noi ținte terapeutice.

CH 5

Autorii doresc să recunoască contribuțiile semnificative ale studenților MUSC în medicină și absolvenți care au participat la programul de cercetare cardiotoracică care a făcut posibil acest capitol.

REFERINȚE

Konstam, M., Kronenberg, M., Rousseau, M., et al. (1993). Efectele enzimei de conversie a angiotensinei asupra progresiei pe termen lung a dilatației ventriculare stângi la pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică. Circulation, 88(1), 2277-2283.

Greenberg, B., Quinones, MA, Kollpillai, C., și colab. (1995). Efectele terapiei pe termen lung cu enalapril asupra structurii și funcției cardiace la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Circulation, 91, 2573-2581.

Erlebacher, JA, Weiss, JL, Weisfeldt, JL, et al. (1984). Dilatarea precoce a segmentului infarctat în infarctul miocardic transmural acut: rolul expansiunii infarctului în mărirea acută a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 4(2), 201-208.

Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1990). Remodelarea ventriculară după infarct miocardic. Observații experimentale și implicații clinice. Circulation, 81, 1161-1172.

Sutton, MG, & Sharpe, N. (2000). Remodelarea ventriculară stângă după infarct miocardic: fiziopatologie și terapie. Circulation, 101(25), 2981-2988.

Doughty, RN, Whalley, GA, Gamble, G., și colab. (1997). Remodelarea ventriculară stângă cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă datorată bolii cardiace ischemice. J Am Coll Cardiol, 29, 1060-1066.

St John Sutton, M., Pfeffer, MA, Plappert, T., și colab. (1994). Măsurătorile ecocardiografice bidimensionale cantitative sunt predictori majori ai evenimentelor cardiovasculare adverse după infarctul miocardic. Efectele protectoare ale captoprilului. Circulaţie, 89, 68-75.

Burlew, BS și Weber, KT (2000). Țesutul conjunctiv și inima, semnificația funcțională și mecanismele de reglare. Cardiol Clin, 18(3), 435-442.

Weber, KT, Pick, R., Janicki, JS, et al. (1988). Legături inadecvate de colagen în cardiomiopatia dilatată. Am Heart J, 116, 1641-1646.

Cluetjens, JPM, Verluyten, MJA, Smits, JFM și colab. (1995). Remodelarea colagenului după infarct miocardic la inima de șobolan. Am J Pathol, 147(2), 325-338.

Spinale, FG (2007). Remodelarea matricei și metaloproteinazele matriceale: influență asupra formei și funcției cardiace. Physiol Rev, 87(4), 1285-1342.

Chapman, RE și Spinale, FG (2004). Activarea proteazei extracelulare și dezlegarea interstițiului miocardic: pași critici către aplicații clinice. Am J Physiol, 286(1), H1-H10.

Thomas, CV, Coker, ML, Zellner, JL, et al. (1998). Creșterea activității metaloproteinazei matriceale și reglarea selectivă a miocardului VS de la pacienții cu cardiomiopatie dilatată în stadiu terminal. Circulaţie, 97, 1708-1715.

Spinale, FG, Coker, ML, Heung, LJ, și colab. (2000). Un sistem de inducție/activare a metaloproteinazei matriceale există în miocardul ventricularului stâng uman și este reglat în sens pozitiv în insuficiența cardiacă. Tiraj, 102, 1944-1949.

Gunja-Smith, Z., Morales, AR, Romanelli, R., et al. (1996). Remodelarea colagenului miocardic uman în cardiomiopatia dilatată idiopatică: rolul metaloproteinazelor și legăturilor încrucișate piridinolină. Am J Pathol, 148, 1639-1648.

Li, YY, Feldman, AM, Sun, Y., și colab. (1998). Expresia diferențială a inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor în inima umană defectuoasă. Circulaţie, 98, 1728-1734.

Spinale, FG, Coker, ML, Thomas, CV și colab. (1998). Modificări dependente de timp ale activității și expresiei metaloproteinazei matricei în timpul progresiei insuficienței cardiace congestive: relație cu funcția ventriculară și a miocitelor. Circ Res, 82, 482-495.

Spinale, FG, Krombach, RS, Coker, ML, et al. (1999). Inhibarea metaloproteinazei matriceale în timpul dezvoltării insuficienței cardiace congestive la porci: efecte asupra geometriei și funcției ventriculului stâng. Circ Res, 85, 364-376.

Rohde, LE, Ducharme, A., Arroyo, LH, et al. (1999). Inhibarea metaloproteinazei matriceale atenuează mărirea precoce a ventriculului stâng după infarctul miocardic experimental la șoareci. Circulation, 99, 3063-3070.

Creemers, E., Davis, JN, Parkhurst, AM, et al. (2003). Deficiența inhibitorului tisular al genei metaloproteinazei-1 a matricei exacerbează remodelarea LV după infarctul miocardic la șoareci. Am J Physiol, 284(1), H364-H371.

Coker, ML, Thomas, CV, Clair, MJ, et al. (1998). Activitatea metaloproteinazei matricei miocardice și abundența cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Physiol, 274(43), H1516-H1523.

Matsumura, S., Iwanaga, S., Mochizuki, S., și colab. (2005). Deleția țintită sau inhibarea farmacologică a MMP-2 previne ruptura cardiacă după infarctul miocardic la șoareci. J Clin Invest, 115(3), 599-609.

Heymans, S., Luttun, A., Nuyens, D., și colab. (1999). Inhibarea activatorilor de plasminogen sau a metaloproteinazelor matriceale previne ruptura cardiacă, dar afectează angiogeneza terapeutică și provoacă insuficiență cardiacă. Nat Med, 5, 1135-1142.

Ducharme, A., Frantz, S., Aikawa, M., et al. (2000). Deleția țintită a metaloproteinazei-9 a matricei atenuează mărirea ventriculului stâng și acumularea de colagen după infarctul miocardic experimental. J Clin Invest, 106, 55-62.

Peterson, JT, Hallak, H., Johnson, L., și colab. (2001). Inhibarea metaloproteinazei matriceale atenuează remodelarea și disfuncția ventriculului stâng într-un model de șobolan de insuficiență cardiacă progresivă. Circulation, 103, 2303-2309.

Li, YY, Feng, Y., McTiernan, CF, et al. (2001). Reglarea în jos a metaloproteinazelor matriceale și reducerea leziunilor de colagen în inima umană în deficiență după sprijinul cu dispozitive de asistență ventriculară stângă. Circulation, 104, 1147-1152.

Kim, HE, Dalal, SS, Young, E., și colab. (2000). Perturbarea matricei extracelulare miocardice duce la disfuncție cardiacă. J Clin Invest, 106, 857-866.

Deschamps, AM, Apple, KA, Hardin, AE și colab. (2005). Activitatea metaloproteinazei matricei interstițiale miocardice este alterată de modificările mecanice ale încărcării VS: interacțiunea cu receptorul angiotensinei de tip 1. Circ Res, 96(10), 1110-1118.

Su, H., Spinale, FG, Dobrucki, LW, și colab. (2005). Imagistica țintită neinvazivă a activării metaloproteinazei matriceale într-un model murin de remodelare postinfarct. Circulation, 112(20), 3157-3167.

Deschamps, AM, Yarbrough, WM, Squires, CE, et al. (2005). Traficul metaloproteinazei matricei membranare de tip 1 (MT1-MMP) în ischemie și reperfuzie: relație cu activitatea interstițială MT1-MMP. Circulation, 111(9), 1166-1174.

Mecham, RP, & Heuser, J. (1990). Organizarea tridimensională a matricei extracelulare în cartilajul elastic, văzută prin microscopie electronică cu congelare rapidă, deep etch. Connect Tissue Res, 24(2), 83-93.

Ross, RS și Borg, TK (2001). Integrinele și miocardul. Circ Res, 88 (11), 11121119, 8.

Keller, RS, Shai, SY, Babbitt, CJ și colab. (2001). Perturbarea funcției integrinei în miocardul murin duce la letalitate perinatală, fibroză și performanță cardiacă anormală. Am J Pathol, 158, 1079-1090.

Hornberger, LK, Singhroy, S., Cavalle-Garrido, T., et al. (2000). Sinteza matricei extracelulare și aderența prin integrinele beta(1) sunt critice pentru proliferarea miocitelor ventriculare fetale. Circ Res, 87, 508-515.

Spinale, FG, Tomita, M., Zellner, JL, et al. (1991). Remodelarea colagenului și modificări ale funcției VS în timpul dezvoltării și recuperării din tahicardia supraventriculară. Am J Physiol, 261, H308-H318.

Stroud, JD, Baicu, CF, Barnes, MA, et al. (2002). Proprietățile vâscoelastice ale miocardului hipertrofiat cu supraîncărcare de presiune: efectele tratamentului cu un tratament cu serin protează. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282(6), H232-H235.

Nimni, ME (1993). Colagenul fibrilar: biosinteza lor, structura moleculară și modul de asamblare. În MA Zern și LM Reid (eds.). Matricea extracelulară. New York: Marcel Dekker.

Asif, M., Egan, J., Vasan, S., şi colab. (2000). Un ruptor avansat de legături încrucișate de produs final de glicare poate inversa creșterile legate de vârstă ale rigidității miocardice. Proc Natl Acad Sci USA, 97(6), 2809-2813.

Kato, S., Spinale, FG, Tanaka, R., şi colab. (1995). Inhibarea reticulării colagenului: efecte asupra colagenului fibrilar și a funcției diastolice a ventriculului stâng. Am J Physiol, 269(38), H863-H868.

Cooper, ME (2004). Importanța produselor finale de glicație avansată în bolile cardiovasculare și renale asociate diabetului. Am JHypertens, 17 (12 pct. 2), 31S-38S.

Risteli, L., & Risteli, J. (1990). Metode neinvazive pentru detectarea fibrozei de organe. În M. Rojkind (Ed.). Concentrați-vă pe țesutul conjunctiv în sănătate și boală. Boca Raton, FL: CRC Press.

Schuppan, D. (1991). Polipeptide din țesut conjunctiv din ser ca parametri pentru monitorizarea tratamentului antifibrotic în fibrogeneza hepatică. J Hepatol, 13 (supliment 3), S17-S25.

Diez, J., & Laviades, C. (1997). Monitorizarea turnover-ului de colagen fibrilar în bolile de inimă hipertensive. Cardiovasc Res, 35, 202-205.

Diez, J., Laviades, C., Primar, G., et al. (1995). Creșterea concentrațiilor serice de peptide procolagen în hipertensiunea esențială. Relatie cu alterarile cardiace. Circulaţie, 91, 1450-1456.

Diez, J., Panizo, A., Gil, MJ, et al. (1996). Markeri serici ai metabolismului colagenului de tip I la șobolanii hipertensivi spontan. Relație cu fibroza miocardică. Circulation, 93, 1026-1032.

Borg, TK, Goldsmith, EC, & Price, R. (2000). et. Specializarea liniei Z a miocitelor cardiace. Cardiovasc Res, 46, 277-285.

Pham, CG, Harpf, AE, Keller, RS și colab. (2000). Integrina beta(1D) specifică mușchilor striați și FAK sunt implicate în calea de răspuns hipertrofic al miocitelor cardiace. Am J Physiol, 279(6), H2916-H2926.

Kuettner, KE și Kimuar, JH (1985). Proteoglicani: o prezentare generală. J Cell Biochem, 27, 327-336.

Sivasubramanian, N., Coker, ML, Kurrelmeyer, KM, et al. (2001). Remodelarea ventriculară stângă la șoarecii transgenici cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation, 104(7), 826-831.

Bradham, WS, Bozkurt, B., Gunasinghe, H., et al. (2002). Factorul de necroză tumorală-alfa și remodelarea miocardică în progresia insuficienței cardiace: o perspectivă actuală. Cardiovasc Res, 53(4), 822-830.

Fowlkes, JL și Winkler, MK (2002). Explorarea interfeței dintre activitatea metaloproteinazei și factorul de creștere și biodisponibilitatea citokinelor. Cytokine Growth Factor Rev, 13(3), 277-287.

Annes, JP, Munger, JS și Rifkin, DB (2003). Înțelegerea activării latente a TGFbeta. J Cell Sci, 116 (pt 2), 217-224.

Isogai, Z., Ono, RN, Ushiro, S., și colab. (2003). Proteina 1 de legare a factorului de creștere transformator latent interacționează cu fibrilina și este o proteină asociată cu microfibrile. J Biol Chem, 278(4), 2750-2757.

Rifkin, DB (2005). Proteine de legare a factorului de creștere transformator latent-beta (TGF-beta): orchestratori ai disponibilității TGF-beta. J Biol Chem, 280(9), 7409-7412.

Bobik, A. (2006). Factor de creștere transformator-beta și tulburări vasculare. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 26(8), 1712-1720.

Roberts, AB, Sporn, MB, Assoian, RK și colab. (1986). Factor de creștere transformator de tip beta: inducerea rapidă a fibrozei și angiogenezei in vivo și stimularea formării de colagen in vitro. Proc Natl Acad Sci USA, 83(12), 4167-4171.

Leask, A. și Abraham, DJ (2004). Semnalizarea TGF-beta și răspunsul fibrotic. FASEB J, 18(7), 816-827.

Weber, KT, Janicki, JS, Shroff, SG și colab. (1988). Remodelarea colagenului a miocardului primatelor neumane supraîncărcate de presiune, hipertrofiate. Circ Res, 62, 757765.

Abrahams, C., Janicki, JS și Weber, KT (1987). Hipertrofia miocardică la Macaca fascicularis. Remodelarea structurală a matricei de colagen. Lab Invest, 56, 676-683.

Fielitz, J., Leuschner, M., Zurbrugg, HR, et al. (2004). Reglarea metaloproteinazelor matriceale și a inhibitorilor acestora în miocardul ventricularului stâng al pacienților cu stenoză aortică. J Mol Med, 82, 809-820.

Polyakova, V., Hein, S., Kostin, S., și colab. (2004). Metaloproteinazele matriceale și inhibitorii lor tisulari în miocardul uman supraîncărcat cu presiune în timpul progresiei insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 44, 1609-1618.

Nagatomo, Y., Carabello, BA, Coker, ML, et al. (2000). Efecte diferențiate ale presiunii sau supraîncărcării de volum asupra nivelurilor MMP miocardice și controlului inhibitor. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H151-H161.

Heymans, S., Schroen, B., Vermeersch, P., și colab. (2005). Expresia cardiacă crescută a inhibitorului de țesut al metaloproteinazei-1 și a inhibitorului de țesut al metaloproteinazei-2 este legată de fibroza și disfuncția cardiacă în inima umană cronică supraîncărcată de presiune. Circulation, 112, 1136-1144.

Lindsay, MM, Maxwell, P. și Dunn, FG (2002). TIMP-1: un marker al disfuncției diastolice a ventriculului stâng și al fibrozei în hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 40(2), 136-141.

Tayebjee, MH, MacFadyen, RJ și Lip, GY (2003). Biologia matricei extracelulare: o nouă frontieră în legătura dintre patologia și terapia hipertensiunii arteriale? JHypertens, 21(12), 2211-2218.

Tayebjee, MH, Karalis, I., Nadar, SK, et al. (2005). Metaloproteinaza-9 a matricei circulante și inhibitorii tisulari ai nivelurilor metaloproteinazelor-1 și -2 în hipertensiunea gestațională. Am J Hypertens, 18(3), 325-329.

Tayebjee, MH, Lim, HS, Nadar, S., și colab. (2005). Inhibitorul tisular al metaloproteinei ase-1 este un marker al disfuncției diastolice folosind Doppler tisular la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și hipertensiune arterială. Eur J Clin Invest, 35(1), 8-12.

Lopez, B., Gonzalez, A., Querejeta, R., et al. (2006). Modificările modelului de depunere de colagen pot contribui la deteriorarea funcției sistolice la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 48(1), 89-96.

Martos, R., Baugh, J., Ledwidge, M., et al. (2007). Insuficiență cardiacă diastolică: dovezi ale creșterii turnover-ului miocardic de colagen legate de disfuncția diastolică. Circulation, 115(7), 888-895.

Ahmed, SH, Clark, LL, Pennington, WR și colab. (2006). Metaloproteinazele matriceale/inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor: relația dintre modificările determinanților proteolitici ai compoziției matricei și manifestările structurale, funcționale și clinice ale bolii cardiace hipertensive. Circulation, 113(17), 2089-2096.

Elmas, E., Lang, S., Dempfle, CE, și colab. (2007). Nivelurile plasmatice ridicate ale inhibitorului tisular al metaloproteinazei-1 (TIMP-1) și interleukinei-8 (IL-8) caracterizează pacienții predispuși la fibrilație ventriculară care complică infarctul miocardic. Clin Chem Lab Med, 45(10), 1360-1365.

Hess, OM, Villari, B. și Krayenbuehl, HP (1993). Disfuncția diastolică în stenoza aortică. Circulație, 87(suppl 5), IV73-IV76.

Krayenbuehl, HP, Hess, OM, Monrad, ES și colab. (1989). Structura miocardică a ventriculului stâng în boala valvei aortice înainte, intermediar și târziu după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 79(4), 744-755.

Monrad, ES, Hess, OM, Murakami, T., et al. (1988). Cursul temporal al regresiei hipertrofiei ventriculare stângi după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 77(6), 1345-1355.

Lund, O., Emmertsen, K., Dorup, I., et al. (2003). Regresia hipertrofiei ventriculare stângi timp de 10 ani după înlocuirea valvulară pentru stenoza aortică este legată de profilul de risc preoperator. Eur Heart J, 24(15), 1437-1446.

Zile, MR, Baicu, CF, Alterări ale funcției ventriculare: insuficiență cardiacă diastolică. În Mann DL, editor. Insuficiența cardiacă: un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald.

Poole-Wilson, PA (1993). Relația dintre mecanismele fiziopatologice și rezultatul insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 22, 22A-29A.

Douglas, PS, Morrow, R., Joli, A., et al. (1989). Forma ventriculară stângă, postîncărcare și supraviețuire în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 13, 311-315.

Stetler-Stevenson, WG (2008). Micromediul tumoral: reglarea de către efectele independente de MMP ale inhibitorului tisular al metaloproteinazelor-2. Cancer Metastasis Rev, 27(1), 57-66.

Catania, JM, Chen, G. și Parrish, AR (2007). Rolul metaloproteinazelor matriceale în fiziopatologia renală. Am J Physiol Renal Physiol, 292(3), F905-F911.

Verstappen, J. și Von den Hoff, JW (2006). Inhibitori tisulare ai metaloproteinazelor (TIMP): funcțiile lor biologice și implicarea în bolile orale. J Dent Res, 85(12), 1074-1084.

Varghese, S. (2006). Metaloproteinazele matriceale și inhibitorii lor în os: o privire de ansamblu asupra reglementării și funcțiilor. Front Biosci, 11, 2949-2966.

Nagase, H., Visse, R., & Murphy, G. (2006). Structura și funcția metaloproteinazelor matriceale și a TIMP-urilor. Cardiovasc Res, 69(3), 562-573.

Malemud, CJ (2006). Metaloproteinazele matriceale (MMP) în sănătate și boală: o prezentare generală. Front Biosci, 11, 1696-1701.

Hwang, IK, Park, SM, Kim, SY și colab. (2004). O abordare proteomică pentru identificarea substraturilor metaloproteinazei-14 ale matricei în plasma umană. Biochim Biophys Acta, 1702, 79-87.

În general, CM, Tam, EM, Kappelhoff, R., și colab. (2004). Protează degradomică: descoperirea prin spectrometrie de masă a substraturilor de protează și CLIP-CHIP, o micromatrice ADN dedicată a tuturor proteazelor și inhibitorilor umani. Biol Chem, 385, 493-504.

Woessner, JF, Jr., & Nagase, H. (2000). Substraturile proteice ale MMP-urilor. În metaloproteinazele și TIMP-urile Matrix. New York: Oxford University Press.

Woessner, JF, Jr., & Nagase, H. (2000). Activarea formelor zimogene ale MMP-urilor. În metaloproteinazele și TIMP-urile Matrix. New York: Oxford University Press.

Vincenti, MP (2001). Metaloproteinaza matriceală (MMP) și genele inhibitorului tisulare al metaloproteinazei (TIMP). În I. Clark (Ed.). Protocoale de metaloproteinaze de matrice. Totowa, NJ: Humana Press.

Vincenti, MP și Brinckerhoff, CE (2002). Reglarea transcripțională a genelor colagenazei (MMP-1, MMP-13) în artrită: integrarea căilor complexe de semnalizare pentru recrutarea factorilor de transcripție specifici genei. Arthritis Res, 4, 157-164.

Bergman, MR, Cheng, S., Honbo, N., și colab. (2003). Un situs funcțional de activare a proteinei 1 (AP-1) reglează transcripția metaloproteinazei matriceale 2 (MMP-2) de către celulele cardiace prin interacțiuni cu heterodimerii JunB-Fra1 și JunB-FosB. Biochem J, 369, 485-496.

Siwik, DA, Chang, DL și Colucci, WS (2000). Interleukina-1beta și factorul de necroză tumorală-alfa scad sinteza colagenului și cresc activitatea metaloproteinazei matriceale în fibroblastele cardiace in vitro. Circ Res, 86, 1259-1265.

Rangaswami, H., Bulbule, A. și Kundu, GC (2004). Kinaza care induce factorul nuclear joacă un rol crucial în activarea metaloproteinazei-9 promatricei mediată de factorul nuclear dependent de MAPK/IkappaBalpha kinază indusă de osteopontină. J Biol Chem, 279, 38921-38935.

Alfonso-Jaume, MA, Bergman, MR, Mahimkar, R., et al. (2006). Leziunea de ischemie și perfuzie cardiacă induce expresia metaloproteinazei-2 a matricei prin componentele AP-1 FosB și JunB. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(4), H1838-H1846.

Mukherjee, R., Mingoia, JT, Bruce, JA, et al. (2006). Inducerea selectivă spațio-temporală a metaloproteinazei matriceale-2 și a transcripției metaloproteinazei matriceale-9 după infarct miocardic. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(5), H2216-H2228.

Blankenberg, S., Rupprecht, HJ, Poirier, O., et al. (2003). Concentrațiile plasmatice și variația genetică a metaloproteinazei matriceale 9 și prognosticul pacienților cu boli cardiovasculare. Circulaţie, 107, 1579-1585.

Zhang, B., Ye, S., Herrmann, SM, și colab. (1999). Polimorfismul funcțional în regiunea de reglare a genei gelatinazei B în raport cu severitatea aterosclerozei coronariene. Circulation, 99(14), 1788-1794.

Mizon-Gerard, F., de Groote, P., Lamblin, N., et al. (2004). Impactul prognostic al polimorfismelor genei metaloproteinazei matriceale la pacienții cu insuficiență cardiacă în funcție de etiologia disfuncției sistolice ventriculare stângi. Eur Heart J, 25(8), 688-693.

Liu, PY, Chen, JH, Li, YH, și colab. (2003). Efectul sinergic al polimorfismului promotor 5A/6A al stromelizinei-1 (matrice metalo-proteinaza-3) cu fumatul la debutul infarctului miocardic acut tânăr. Tromb Haemost, 90, 132-139.

Terashima, M., Akita, H., Kanazawa, K., et al. (1999). Polimorfismul promotorului 5A/6A al stromelizinei este asociat cu infarctul miocardic acut. Circulation, 99(21), 2717-2719.

Yamada, Y., Ohno, Y., Nakashima, Y., et al. (2002). Predicția și evaluarea efectelor secundare extrapiramidale induse de risperidonă pe baza ocupării receptorului de dopamină D(2). Synapse, 46(1), 32-37.

Beyzade, S., Zhang, S., Wong, YK, et al. (2003). Influența variației genei metaloproteinazei-3 a matricei asupra extinderii aterosclerozei coronariene și a riscului de infarct miocardic. J Am Coll Cardiol, 41, 2130-2137.

Hirashiki, A., Yamada, Y., Murase, Y., et al. (2003). Asocierea polimorfismelor genice cu boala coronariană la subiecții cu risc scăzut sau ridicat, definite de factori de risc convenționali. J Am Coll Cardiol, 42(8), 1429-1437.

Nojiri, T., Morita, H., Imai, Y., et al. (2003). Variațiile genetice ale regiunilor promotoare ale metaloproteinazei-1 și -3 ale matricei și asocierile lor cu susceptibilitatea la infarct miocardic în japoneză. Int J Cardiol, 92(2-3), 181-186.

Martin, TN, Penney, DE, Smith, JA, et al. (2004). Polimorfisme ale promotorului metaloproteinazei-1 ale matricei și modificări ale volumului ventricularului stâng în urma infarctului miocardic acut. Am J Cardiol, 94(8), 1044-1046.

Pearce, E., Tregouet, DA, Samnegârd, A., et al. (2005). Efectul de haplotip al genei metaloproteinazei-1 a matricei asupra riscului de infarct miocardic. Circ Res, 97(10), 1070-1076.

Samnegârd, A., Silveira, A., Lundman, P., et al. (2005). Concentrația metaloproteinazei-3 din matricea serică este influențată de genotipul promotorului MMP-3-1612 5A/6A și este asociată cu infarctul miocardic. J Intern Med, 258(5), 411-419.

Vasku, A., Goldbergovâ, M., Izakovicovâ Holla, L., et al. (2004). Un haplotip constituit din patru polimorfisme promotoare MMP-2 (-1575G/A, -1306C/T, -790T/G și -735C/T) este asociat cu boala coronariană a triplu-vaselor. Matrix Biol, 22(7), 585-591.

Horne, BD, Camp, NJ, Carlquist, JF și colab. (2007). Asocieri de polimorfism multiplu ale genelor metaloproteinazei cu 7 matrice și inhibitori de țesut cu infarct miocardic și boală coronariană angiografică. Am Heart J, 154(4), 751-758.

Vincenti, MP și Brinckerhoff, CE (2007). Transducția semnalului și reglarea specifică tipului celular a expresiei genei metaloproteinazei matriceale: MMP-urile pot fi bune pentru dvs.? J Cell Physiol, 213(2), 355-364.

Deschamps, AM și Spinale, FG (2006). Revizuire în prim-plan: căi de inducție a metaloproteinazei matriceale în insuficiența cardiacă: molecule bioactive și reglarea transcripțională. Cardiovasc Res, 69(3), 666-676.

Mauviel, A. (1993). Reglarea citokinelor a expresiei genei metaloproteinazei. J Cell Biochem, 53, 288-295.

MacNaul, KL, Chartrain, N., Lark, M., et al. (1990). Expresia dezordonată a stromelizinei, colagenazei și inhibitorului de țesut al metaloproteinazelor-1 în fibroblastele sinoviale umane reumatoide: efectele sinergice ale interleukinei-1 și ale factorului de necroză tumorală-a asupra expresiei stromelizinei. J Biol Chem, 265, 17238-17245.

Schroen, DJ și Brincherhoff, CE (1996). Receptorii hormonali nucleari inhibă expresia genei metaloproteinazei matriceale (MMP) prin diverse mecanisme. Gene Expr, 6(4), 197-207.

Ries, C., & Petrides, PE (1995). Reglarea citokinelor a activității metaloproteinazei matriceale și disfuncția de reglare în boală. Biol Chem, 376, 345-355.

Bond, M., Fabunmi, RP, Baker, AH, și colab. (1998). Reglarea sinergică a metaloproteinazei-9 de către factorii de creștere și citokinele inflamatorii: o cerință absolută pentru factorul de transcripție NF-kappa B. FEBS Lett, 435 (1), 29-34.

Kida, Y., Kobayashi, M., Suzuki, T., et al. (2005). Interleukina-1 stimulează producția de citokine, prostaglandine E2 și metaloproteinaze-1 matrice prin activarea MAPK/AP-1 și NF-kappaB în fibroblastele gingivale umane. Cytokine, 29, 159-168.

Biswas, C., Zhang, Y., DeCastro, R., et al. (1995). Factorul stimulator al colagenazei derivate din celulele tumorale umane (renumit EMMPRIN) este un membru al superfamiliei imunoglobulinelor. Cancer Res, 55, 434-439.

Toole, BP (2003). Emmprin (CD147), un regulator al suprafeței celulare a producției și funcției metaloproteinazei matriceale. Curr Top Dev Biol, 54, 371-389.

Guo, H., Zucker, S., Gordon, MK, și colab. (1997). Stimularea producției de metaloproteinază a matricei de către inductorul de metaloproteinază a matricei extracelulare recombinant din celulele ovarelor de hamster chinezesc transfectate. J Biol Chem, 272, 24-27.

Schmidt, R., Bultmann, A., Ungerer, M., et al. (2006). Inductorul metaloproteinazei matricei extracelulare reglează activitatea metaloproteinazei matricei în celulele cardiovasculare: implicații în infarctul miocardic acut. Circulation, 113, 834-841.

Sato, H., Takino, T., Okada, Y., et al. (1994). O metaloproteinază matriceală exprimată pe suprafața celulelor tumorale invazive. Nature, 370, 61-65.

Osenkowski, P., Toth, M. și Fridman, R. (2004). Procesarea, eliminarea și endocitoza metaloproteinazei cu matrice 1 de tip membranar (MT1-MMP). J Cell Physiol, 200, 2-10.

Lehti, K., Valtanen, H., Wickstrom, SA, et al. (2000). Reglarea activității metaloproteinazei matricei de tip membranar-1 prin domeniul său citoplasmatic. J Biol Chem, 275, 1500615013.

Remacle, AG, Rozanov, DV, Baciu, PC, et al. (2005). Domeniul transmembranar este esențial pentru traficul microtubular al metaloproteinazei matricei membranare de tip 1 (MT1-MMP). J Cell Sci, 118, 4975-4984.

Pavlaki, M., Cao, J., Hymowitz, M., şi colab. (2002). O secvență conservată în domeniul propeptidic al metaloproteinazei matricei de tip membranară 1 este critică pentru funcționarea ca chaperonă intramoleculară. J Biol Chem, 277, 2740-2749.

Guo, C. și Piacentini, L. (2003). Activarea MMP-2 indusă de colagen de tip I coincide cu reglarea în sus a metaloproteinazei matricei de tip 1 de membrană și TIMP-2 în fibroblastele cardiace. J Biol Chem, 278, 46699-46708.

Stawowy, P., Meyborg, H., Stibenz, D., et al. (2005). Proprotein convertazele asemănătoare furinei sunt regulatori centrali ai cascadei proteolitice metaloproteinaze-pro-matricei metaloproteinaze-pro-matriceale de tip membranar în ateroscleroză. Circulație, 111, 28202827.

Wilson, EM, Moainie, SL, Baskin, JM, et al. (2003). Inducerea specifică regiunii și tipului a metaloproteinazelor matriceale în remodelarea post-infarct miocardic. Circulation, 107, 2857-2863.

Mukherjee, R., Brinsa, TA, Dowdy, KB, et al. (2003). Expansiunea infarctului miocardic și inhibarea metaloproteinazei matriceale. Circulation, 107, 618-625.

Yarbrough, WM, Mukherjee, R., Escobar, GP și colab. (2003). Dirijarea selectivă și sincronizarea inhibării metaloproteinazei matriceale în remodelarea post-infarct miocardic. Circulaţie, 108, 1753-1759.

Greene, J., Wang, M., Liu, YE, et al. (1996). Clonarea moleculară și caracterizarea inhibitorului de țesut uman al metaloproteinazei 4. J Biol Chem, 271, 30375-30380.

Liu, YE, Wang, M., Greene, J., și colab. (1997). Prepararea și caracterizarea inhibitorului tisular recombinant al metaloproteinazei 4 (TIMP-4). J Biol Chem, 272, 2047920483.

Tummalapalli, CM, Heath, BJ și Tyagi, SC (2001). Inhibitorul tisular al metaloproteinazei-4 instigă apoptoza în fibroblastele cardiace transformate. J Cell Biochem, 80, 512-521.

Lovelock, JD, Baker, AH, Gao, F. și colab. (2005). Efectele eterogene ale inhibitorilor tisulari ai metaloproteinazelor matriceale asupra fibroblastelor cardiace. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288, H461-H468.

Oelmann, E., Herbst, H., Zuhlsdorf, M., şi colab. (2002). Inhibitorul tisular al metaloproteinazelor 1 este un factor de supraviețuire autocrin și paracrin, cu funcții suplimentare de reglare imună, exprimate de celulele Hodgkin/Reed-Sternberg. Sânge, 99, 258-267.

Guedez, L., Stetler-Stevenson, WG, Wolff, L., et al. (1998). Suprimarea in vitro a morții celulare programate a celulelor B de către inhibitorul tisular al metaloproteinazelor-1. J Clin Invest, 102, 2002-2010.

Kai, H., Ikeda, H., Yusakawa, H., et al. (1998). Nivelurile din sângele periferic ale metaloproteinazelor matriceale-2 și -9 sunt crescute la pacienții cu sindroame coronariene acute. J Am Coll Cardiol, 32, 368-372.

Hojo, Y., Ikeda, U., Ueno, S., et al. (2001). Exprimarea metaloproteinazelor matriceale la pacienții cu infarct miocardic acut. Jpn Circ J, 65, 71-75.

Webb, CS, Bonnema, DD, Ahmed, SH și colab. (2006). Profilul temporal specific al eliberării metaloproteinazei matriceale apare la pacienții după infarct miocardic: relație cu remodelarea ventriculului stâng. Circulation, 114(10), 1020-1027.

Orn, S., Manhenke, C., Squire, IB, și colab. (2007). MMP-2, MMP-9 și N-BNP în plasmă la supraviețuitorii pe termen lung după un infarct miocardic complicat: relație cu măsurile imagistice prin rezonanță magnetică cardiacă ale structurii și funcției ventriculului stâng. J Card Fail, 13(10), 843-849.

Tian, H., Cimini, M., Fedak, PW, et al. (2007). Deficitul de TIMP accelerează remodelarea cardiacă după infarctul miocardic. J Mol Cell Cardiol, 43(6), 733-743.

Brower, GL, Chancey, AL, Thanigaraj, S., et al. (2002). Relația cauză-efect între numărul mastocitelor miocardice și activitatea metaloproteinazei matriceale. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 283(2), H518-H525.

Chancey, AL, Brower, GL, Peterson, JT și colab. (2002). Efectele inhibării metaloproteinazei matricei asupra remodelării ventriculare din cauza supraîncărcării de volum. Circulation, 105(16), 1983-1988.

Mujumdar, VS și Tyagi, SC (1999). Reglarea temporală a componentelor matricei extracelulare în tranziția de la hipertrofia compensatorie la insuficiența cardiacă decompensatoare. J Hypertens, 17, 261-270.

84 146. Li, H., Simon, H., Bocan, TM, şi colab. (2000). Expresia MMP/TIMP este spontană

șobolani hipertensivi cu insuficiență cardiacă; efectul inhibiției ACE și MMP. Cardiovasc Res, mb 46, 298-306.

I 147. Morita, H., Khanal, S., Rastogi, S., et al. (2006). Inhibarea selectivă a metaloproteinazei matriceale atenuează progresia disfuncției ventriculare stângi și remodelarea la câinii cu insuficiență cardiacă cronică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 290(6), H2522-H2527. 148. Leeman, MF, Curran, S. și Murray, GI (2002). Structura, reglarea și funcția metaloproteinazei-13 a matricei umane. Crit RevBiochem Mol Biol, 37(3), 149-166. CH 5

149. Brinckerhoff, CE, Rutter, JL, & Benbow, U. (2000). Colagenaze interstițiale ca

markeri ai progresiei tumorii. Clin Cancer Res, 6(12), 4823-4830.

Spruill, LS, Lowry, AS, Stroud, RE, et al. (2007). Transcripția și translația metaloproteinazei cu matrice de tip membrană de tip 1 în fibroblastele miocardice de la pacienți cu funcție ventriculară stângă normală și de la pacienți cu cardiomiopatie. Am J Physiol Cell Physiol, 293(4), C1362-C1373.

Fedak, PW, Smookler, DS, Kassiri, Z., și colab. (2004). Deficitul de TIMP-3 duce la cardiomiopatie dilatativă. Circulation, 110(16), 2401-2409.

Yan, AT, Yan, RT, Spinale, FG, și colab. (2008). Relații dintre nivelurile plasmatice ale metaloproteinazelor matriceale și profilul neurohormonal la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eur J Heart Fail, 10(2), 125-128.

Yan, AT, Yan, RT, Spinale, FG, și colab. (2006). Nivelul metaloproteinazei-9 din matricea plasmatică este corelat cu volumele ventriculare stângi și cu fracția de ejecție la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 12(7), 514-519.

Cavusoglu, E., Ruwende, C., Chopra, V., et al. (2006). Inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1 (TIMP-1) este un predictor independent al mortalității de orice cauză, mortalității cardiace și infarctului miocardic. Am Heart J, 151, e1101-e1108.

Sundstrom, J., Evans, JC, Benjamin, EJ, et al. (2004). Relațiile metaloproteinazei-9 ale matricei plasmatice cu factorii clinici de risc cardiovascular și măsurile ecocardiografice ale ventriculului stâng: Studiul Framingham Heart. Circulation, 109, 2850-2856.

Sundstrom, J., Evans, JC, Benjamin, EJ, et al. (2004). Relațiile dintre nivelurile plasmatice totale de TIMP-1 cu factorii de risc cardiovascular și măsurile ecocardiografice: Studiul Framingham Heart. Eur Heart J, 25, 1509-1516.

Wagner, DR, Delagardelle, C., Ernens, I., et al. (2006). Metaloproteinaza-9 matriceală este un marker al insuficienței cardiace după infarctul miocardic acut. J Card Fail, 12, 66-72.

Inoue, T., Kato, T., Takayanagi, K., et al. (2003). Metaloproteinaza-1 și -3 a matricei circulante la pacienții cu sindrom coronarian acut. Am J Cardiol, 92(12), 1461-1464.

Nanni, S., Melandri, G., Hanemaaijer, R., et al. (2007). Metaloproteinazele matriceale în ateroscleroza coronariană prematură: influența inhibitorilor, a inflamației și a polimorfismelor genetice. Transl Res, 149(3), 137-144.

Tuomainen, AM, Nyyssonen, K., Laukkanen, JA, et al. (2007). Concentrațiile serice ale metaloproteinazei-8 ale matricei sunt asociate cu rezultatul cardiovascular la bărbați. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27(12), 2722-2728.

Tayebjee, MH, Lip, GY, Tan, KT și colab. (2005). Metaloproteinaza-9 a matricei plasmatice, inhibitor tisular al metaloproteinazei-2 și nivelurile ligandului CD40 la pacienții cu boală coronariană stabilă. Am J Cardiol, 96(3), 339-345.

Blankenberg, S., Rupprecht, HJ, Poirier, O., et al. (2003). Concentrațiile plasmatice și variația genetică a metaloproteinazei matriceale 9 și prognosticul pacienților cu boli cardiovasculare. Circulation, 107(12), 1579-1585.

Giansante, C., Fiotti, N., Di Chiara, A., et al. (2007). Rezultatul în spital al pacienților cu sindrom coronarian acut: relația cu markerii de inflamație și remodelare. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 8(8), 602-607.

Jguirim-Souissi, I., Jelassi, A., Addad, F., et al. (2007). Metaloproteinaza-12 din plasmă și inhibitorul tisular al nivelurilor de metaloproteinază-1 și prezența, severitatea și rezultatul bolii coronariene. Am J Cardiol, 100(1), 23-27.

Fukuda, D., Shimada, K., Tanaka, A., et al. (2006). Comparația nivelurilor de metaloproteinază-9 a matricei serice la pacienții cu infarct miocardic acut față de angina pectorală instabilă versus angina pectorală stabilă. Am J Cardiol, 97(2), 175-180.

Squire, IB, Evans, J., Ng, LL, și colab. (2004). MMP-9 și MMP-2 plasmatice în urma infarctului miocardic acut la om: corelația cu parametrii ecocardiografici și neuroumorali ai disfuncției ventriculare stângi. J Card Fail, 10(4), 328-333.

Hlatky, MA, Ashley, E., Quertermous, T., et al. (2007). Nivelurile circulante ale metaloproteinazei matriceale, polimorfismele genetice și susceptibilitatea la infarct miocardic acut la pacienții cu boală coronariană. Am Heart J, 154(6), 1043-1051.

Manginas, A., Bei, E., Chaidaroglou, A., et al. (2005). Nivelurile periferice ale metaloproteinazei matriceale-9, interleukinei-6 și proteinei C-reactive sunt crescute la pacienții cu sindroame coronariene acute: corelații cu troponina I serice. Clin Cardiol, 28(4), 182-186.

Peterson, JT (2006). Importanța estimării indicelui terapeutic în dezvoltarea inhibitorilor metaloproteinazei matriceale. Cardiovasc Res, 69, 677-687.

Yip, D., Ahmad, A., Karapetis, CS, et al. (1999). Inhibitori ai metaloproteinazei matriceale: aplicații în oncologie. Invest New Drugs, 17, 387-399.

Tierney, GM, Griffin, NR, Stuart, RC și colab. (1999). Un studiu pilot al siguranței și efectelor inhibitorului de metaloproteinază matricială marimastat în cancerul gastric. Eur J Cancer, 35, 563-568.

Rosemurgy, A., Harris, J., Langleben, A., et al. (1999). Marimastat la pacienții cu cancer pancreatic avansat: un studiu de determinare a dozei. Am J Clin Oncol, 22, 247-252.

Renkiewicz, R., Qiu, L., Lesch, C., et al. (2003). Reacții adverse musculoscheletice induse de marimastat inhibitori de metaloproteinază cu matrice cu spectru larg la șobolani. Artrita Rheum, 48, 1742-1749.

Matter, H. și Schudok, M. (2004). Progrese recente în proiectarea inhibitorilor de metaloprotează de matrice. Curr Opin DrugDiscovDevel, 7, 513-535.

În general, CM, & Lopez-Otin, C. (2002). Strategii pentru inhibiția MMP în cancer: inovații pentru era post-proces. Nat Rev Cancer, 2, 657-672.

King, MK, Coker, ML, Goldberg, A., și colab. (2003). Inhibarea selectivă a metaloproteinazei matricei cu insuficiență cardiacă în curs de dezvoltare: efecte asupra funcției și structurii ventriculului stâng. Circ Res, 92, 177-185.

Hudson, MP, Armstrong, PW, Ruzyllo, W., și colab. (2006). Efectele inhibitorului selectiv al metaloproteinazei matriceale (PG-116800) pentru a preveni remodelarea ventriculară după infarctul miocardic: rezultatele studiului PREMIER (prevenirea remodelării precoce a infarctului miocardic). J Am Coll Cardiol, 48, 15-20.

Gross, J. și Lapiere, CM (1962). Activitatea colagenolitică în țesuturile amfibiene: un test de cultură de țesuturi. Proc Natl Acad Sci USA, 48, 1014-1022.

Rossi, MA (2001). Scheletul de țesut conjunctiv în ventriculul stâng normal și în hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă și miocardita cronică chagasică. Med Sci Monit, 7, 820-832.

CAPITOLUL 6

Saurabh Jha și Richard N. Kitsis

În insuficiența cardiacă avansată, miocardul nu poate pompa suficient sânge pentru a satisface cerințele organismului. În mod tradițional, se crede că patogeneza acestui sindrom este rezultatul unor anomalii structurale și funcționale multiple ale miocardului, inclusiv miocite cardiace, nonmiocite și interstițiu.1 Declanșatorii includ creșterea sarcinii hemodinamice, citokine inflamatorii, semnalizarea renină-angiotensină-aldosteron și catecolamine. Anomaliile rezultate în miocite cardiace includ modificări ale căilor multiple de semnalizare intracelulară, inclusiv desensibilizarea adrenergică, anomalii ale manipulării intracelulare a Ca2+, dereglarea cuplării excitație-contracție, remodelarea miofibrilară și citoscheletică și modificări ale funcției mitocondriale și ale energiei. Aceste mecanisme, care sunt discutate în altă parte în acest volum, sunt într-adevăr importante în patogeneza insuficienței cardiace.

Spre deosebire de procesele menționate anterior, care induc disfuncții în celulele vii, cercetările recente au evidențiat un rol critic pentru moartea miocitelor cardiace în patogenia insuficienței cardiace.2 În unele cazuri, moartea miocitelor cardiace este declanșată de aceiași stimuli care provoacă disfuncția miocitelor cardiace, deși rămâne neclar în majoritatea situațiilor dacă moartea celulară și funcția celulară sunt legate de cauzalitate. Cel mai frecvent, totuși, precipitantul de bază al morții miocitelor cardiace este multifactorial. Rata absolută a morții miocitelor cardiace în inimile în deficiență este destul de scăzută, dar, așa cum am discutat mai târziu, este de 10 ori până la 100 de ori mai mare decât cea a inimilor de control. Mai mult, deoarece insuficiența cardiacă este o afecțiune cronică, o creștere modestă a ratei de moarte celulară poate duce la o pierdere cumulată substanțială de celule pe parcursul bolii. În timp ce regenerarea miocitelor cardiace din celulele progenitoare3 și/sau prin auto-replicare4 poate atenua unele dintre aceste pierderi, amploarea acestui răspuns, cel puțin în condiții bazale, pare inadecvată pentru a compensa. Pierderea miocitelor cardiace determină remodelare patologică și disfuncție sistolică, deși mecanismele detaliate nu au fost delimitate.

PREZENTARE GENERALĂ A MOARTEI CELULARE

Moartea celulară a fost în mod clasic văzută ca pasivă și nereglementată, singura excepție fiind unele cazuri de moarte celulară în timpul dezvoltării, unde modelul temporo-spațial foarte reproductibil al dispariției celulare sugerează că aceste evenimente sunt cumva „programate". La mijlocul anilor 1980, H. Robert Horvitz și colab. au demonstrat că acesta a fost cazul identificând o mică rețea de gene care reglează moartea celulară în nematodul în curs de dezvoltare (vierme rotund) Caenorhabditis elegans5 (Figura 6-1, A). Această lucrare a fost inovatoare prin faptul că a oferit prima dovadă definitivă că moartea celulelor ar putea fi un proces reglementat care a fost efectuat de celula însăși. Termenul „moarte celulară programată" a fost folosit pentru a descrie aceste morți celulare în dezvoltare, iar mai târziu a fost aplicat mai vag pentru a descrie orice tip de moarte celulară reglată. Este important de reținut, totuși, că „programat" nu înseamnă că trebuie să provină semnalele de a muri

FIGURA 6-1 Conservarea evolutivă a căilor de apoptoză. A, Moartea celulară programată în timpul dezvoltării Caenorhabditis elegans. Tocmai 131 de celule (din cele 1090 de celule somatice ale hermafroditului adult) mor la anumite momente în timpul dezvoltării nematodelor. Studiile de mutageneză au dezvăluit gene care reglează aceste decese.170 Aceste gene sunt denumite moarte celulară anormală, sau ced, și includ ced-3 și ced-4, care promovează moartea, și ced-9, care inhibă moartea. Mutațiile cu pierderea funcției ale ced-9 au ca rezultat moartea pe scară largă, care poate fi salvată prin mutații cu pierderea funcției fie a ced-4, fie a ced-3. Astfel, ced-9 este în amonte și inhibă ced-4 și ced-3. Relația dintre ced-4 și ced-3 a fost elucidată în studii în care s-a demonstrat că distrugerea ced-4 necesită ced-3.171 B, apoptoza mamiferelor. Deși apoptoza la viermi și la mamifere diferă în unele privințe, modelul genetic a fost conservat de peste 600 de milioane de ani de evoluție de la viermi la

mamifere. Ortologul Ced-3 este familia de caspaze a cistein-proteazelor. Ced-4 este reprezentat de o singură proteină, Apaf-1, care funcționează ca un adaptor în apoptozom. Ortologii Ced-9 sunt ramura antiapoptotică a familiei Bcl-2. Familia Bcl-2 de mamifere conține, de asemenea, două subfamilii de proteine proapoptotice, dintre care una, ramura numai BH3, este prezentă în C. elegans. Proteina Egl-1, exclusiv BH3, inhibă Ced-9 pentru a promova apoptoza. Etapa echivalentă la mamifere este inhibarea Bcl-2 de către diferite proteine numai BH3. Proteinele de mamifere numai BH3 pot induce apoptoza prin mecanisme suplimentare. (Retipărit cu permisiunea Anual Review of Physiology, volumul 72 (c) 2010 de Annual Reviews www.annualreviews.org.)

Moartea celulară este esențială pentru viața normală în organismele metazoare. De exemplu, apoptoza este necesară pentru dezvoltarea și viabilitatea embrionului normal la șoarece.11 Necroza apare și în timpul dezvoltării, dar rolul său nu a fost încă definit. Un rol important de dezvoltare pentru „degenerarea” autofagică a fost demonstrat în mod clar la Drosophila.12 Apoptoza joacă, de asemenea, funcții homeostatice critice în viața postnatală. Reglând numărul de celule, menține

compoziția țesuturilor complexe. În plus, apoptoza este un mijloc major de eliminare a celulelor transformate și deteriorate.

Având în vedere aceste funcții fundamentale, nu este surprinzător că dereglarea morții celulare (prea puțin, prea mult sau localizată greșit) duce adesea la boală. De exemplu, defectele de apoptoză caracterizează majoritatea, dacă nu toate, cancerele. Explozia morții celulare în timpul infarctului miocardic acut și al accidentului vascular cerebral are loc atât prin apoptoză, cât și prin necroză.2-7-8 În mod similar, atât apoptoza, cât și necroza sunt factori cauzali în patogenia insuficienței cardiace.2,13 Din nou, posibilul rol al morții celulare autofagice în aceste procese este mai controversat și va fi discutat mai târziu.

Noțiunea că moartea celulară poate fi atât reglată, cât și un factor cauzal în patogeneza bolii umane a ridicat speranțe de manipulare farmacologică a morții celulare în avantajul terapeutic. De fapt, acest lucru a fost deja realizat cu ABT-73714 (Abbott Pharmaceuticals), o moleculă mică „numai BH3-mimetică” (vezi discuția ulterioară) care induce apoptoza și care este în prezent în teste pentru cancerul uman. În schimb, ar putea fi posibil să se conceapă noi terapii pentru infarctul miocardic, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă, diabet și anumite tulburări neurodegenerative bazate pe conceptul de inhibare a morții celulare.

Acest capitol va trece în revistă baza fundamentală a morții celulare și relația acesteia cu patogeneza insuficienței cardiace avansate. Se va lua în considerare interacțiunea dintre diferitele forme de moarte celulară. Atunci când este posibil, mecanismele de deces vor fi plasate în contextul fiziopatologiei tradiționale a insuficienței cardiace. În cele din urmă,

vom rezuma provocările legate de dezvoltarea de noi terapii bazate pe inhibarea morții celulare.

APOPTOZA

Caracteristicile morfologice esențiale ale apoptozei includ contracția citoplasmatică, condensarea cromatinei și marginea față de aspectul interior al membranei nucleare; înmugurirea membranei plasmatice; și fragmentarea citoplasmei și a nucleului în corpuri apoptotice închise în membrană15 (vezi Tabelul 6-2). Acestea din urmă sunt fagocitate de macrofage sau de celulele învecinate. Integritatea membranei plasmatice este menținută până la sfârșitul procesului, nedeclanșând astfel un răspuns inflamator. Spre deosebire de apoptoză, necroza implică pierderea precoce a integrității membranei plasmatice și pierderea conținutului intracelular în interstițiu, ducând la inflamație.

Deși definită de criteriile morfologice menționate anterior, principala caracteristică funcțională a apoptozei este natura sa reglată. Mașina apoptotică este parte a celulei însăși. În cele mai multe cazuri, proteinele relevante sunt prezente constitutiv și trebuie doar declanșate pentru a se asambla în complexe multiproteice specifice care provoacă moartea celulei (vezi discuția ulterioară). Stimulii de moarte înșiși pot avea originea în interiorul celulei (de exemplu, stresul oxidativ, proteinele pliate greșit) sau în afara celulei (de exemplu, citokine, lipsa de nutrienți). Apoptoza este mediată de două căi interconectate, conservate evolutiv: calea extrinsecă (sau receptorul morții) și calea intrinsecă (sau reticulul mitocondrial/endoplasmatic [ER]) (Figura 6-2). Obiectivul imediat al acestor căi este activarea caspazelor.

Caspaze

Caspazele sunt o familie de cistein-proteaze care scindează proteinele după resturile de acid aspartic.16 Aceste proteaze există într-o ierarhie cu caspazele 2, 8, 9 și 10 din amonte și caspazele 3, 6 și 7 din aval. Caspazele sunt sintetizate ca procaspaze în mare parte inactive. Procaspazele din amonte, care sunt în mod normal monomerice, devin activate atunci când sunt forțate să se dimerizeze17 în urma recrutării în complexe multiproteice, cum ar fi complexul de semnalizare care induce moartea (DISC) sau apoptozomul. Odată activate, caspazele din amonte suferă autoclivare, dar dimerizarea mai degrabă decât autoclivarea este evenimentul de activare primar. Caspazele activate din amonte apoi scindează procaspazele din aval. Spre deosebire de procaspazele din amonte, procaspazele din aval există deja ca dimeri. În schimb, evenimentul de activare pentru procaspazele din aval este clivajul,18 care separă procaspaza în trei părți: prodomeniu, subunitatea p20 și subunitatea p10. Caspaza activată în aval este formată prin reasamblarea necovalentă a două subunități p20 și două p10. Rolul major al caspazelor din aval este de a scinda până la câteva sute de proteine celulare, structurale și de reglementare, pentru a provoca moartea celulelor. Mecanismele precise prin care această cascadă proteolitică deconstruiește celula sunt incomplet înțelese. Caspazele din aval accelerează, de asemenea, distrugerea celulelor prin scindarea și activarea altor proteine proapoptotice cheie.19-20

Calea extrinsecă

Calea extrinsecă (sau receptorul morții) transmite semnale de la o varietate de liganzi de moarte specializați.21 Unii dintre aceștia sunt solubili (de exemplu, factorul de necroză tumorală a [TNF-a]), în timp ce alții sunt localizați pe membranele plasmatice ale altor celule (ligand Fas). Când liganzii morții își leagă receptorii de moarte înrudiți (de exemplu, receptorul TNF 1 sau 2 [TNFR1 sau TNFR2] sau Fas), formarea DISC-ului este declanșată.22 Aceasta va fi descrisă pentru semnalizarea Fas. Evenimentele mai complexe implicate în semnalizarea TNF-a vor fi luate în considerare în discuția despre necroză.

Se crede că legarea ligandului Fas de Fas declanșează o schimbare conformațională în domeniul intracelular al Fas, care are ca rezultat recrutarea FADD (asociat cu Fas).

88 prin domeniul morții) printr-o interacțiune mediată de domeniile morții (DD) în fiecare dintre aceste proteine. FADD, la rândul său, recrutează procaspaza 8 sau 10, legarea în acest caz mediată de domeniile efectoare ale morții (DED) în fiecare proteină. DD-urile, DED-urile și domeniile de recrutare a caspazei (CARD) sunt membri ai superfamiliei de ori a morții.23 Aceste motive, care constau CH6 din șase elice a antiparalele, mediază multe dintre interacțiunile proteinproteinelor din complexele multiproteice care efectuează apoptoza. Cel puțin, Fas DISC constă din ligand Fas, Fas, FADD și procaspază 8 (sau 10). Recrutarea procaspazei 8 (sau 10) în DISC provoacă dimerizarea forțată a acesteia, ducând la activarea caspazei. Caspaza 8 continuă să scindeze și să activeze procaspazele din aval. În timp ce acest lucru singur ar putea activa apoptoza (celule de tip I), este insuficient în majoritatea celulelor (celule de tip II) pentru a declanșa cantități mari de activare a caspazei în aval și moartea celulei.24 Pentru ca activatorii căii extrinseci să aducă uciderea eficientă a celulelor, semnalele din calea extrinsecă trebuie amplificate prin activarea căii intrinseci. Molecula-cheie care conectează aceste două căi este Bid (BH3 [Bcl-2 (Bcl-2 (Bcl-2 (leucemie/limfom cu celule B) omologie domeniul 3]-agonist al morții domeniului care interacționează).20 Bid este un substrat direct al caspazei 8. După clivaj, fragmentul său C-terminal (Bid trunchiat [tBid] declanșează evenimentul sau translocează mitoconul în membrană) discutate care contribuie la activarea căii intrinseci.

Calea intrinsecă

Evenimente premitocondriale/reticulului endoplasmatic

Calea intrinsecă (sau mitocondrială/ER) transduce un spectru larg de semnale de moarte care provin atât în interiorul, cât și în exteriorul celulei. Acestea includ deficiența factorilor de supraviețuire, deficiența și/sau excesul de nutrienți, hipoxia, stresul oxidativ/nitrozativ, radiațiile, medicamentele, deteriorarea ADN-ului și proteinele pliate greșit. Acești stimuli sunt transduși la mitocondrii și/sau ER de o varietate de proteine Bcl-2 proapoptotice (leucemie/limfom-2 cu celule B). Aceste evenimente stimulează eliberarea de apoptogene

mitocondriale (de exemplu, citocromul c25,20) și ER Ca2+27'28 în citosol. Odată citosolic, citocromul c declanșează formarea apoptozomului,29'30 care duce la activarea caspazei. Alți apoptogeni mitocondriali ameliorează inhibarea caspazelor deja activate.31-34 Ca2+ eliberat de ER este preluat de mitocondrii, ducând la moartea celulei, așa cum va fi discutat mai târziu.

Proteinele Bcl-2 reglează integritatea membranei mitocondriale exterioare (OMM) și, prin urmare, eliberarea de apoptogeni mitocondriali.20,35 Proteinele Bcl-2 antiapoptotice inhibă permeabilizarea OMM și eliberarea de apoptogen, în timp ce proteinele Bcl-2 proapoptotice promovează aceste evenimente. Proteinele Bcl-2 posedă unul sau mai multe domenii de omologie Bcl-2 (BH). Trecând de la capătul amino până la capătul carboxil al proteinei, acestea includ BH4 (găsit numai în membrii familiei antiapoptotice), BH3, BH1 și BH2. Ramura proapoptotică a familiei este împărțită în două clase. Primul include proapoptoticele multidomeniu, cum ar fi Bax (proteina X asociată cu Bcl-2) și Bak (antagonist/ucigaș omolog Bcl-2), fiecare dintre acestea având domenii BH3, BH1 și BH2. A doua clasă proapoptotică este compusă din proteinele numai BH3.

În condiții normale, Bax rezidă în principal în citosol într-o conformație inactivă. Ca răspuns la stimulii căii intrinseci, suferă o activare conformațională, care implică parţial expunerea unui domeniu transmembranar C-terminal.37 Deși au fost identificate mai multe proteine care leagă Bax și influențează activarea conformațională a acestuia, evenimentele precise de reglare și căile care le conectează cu stimulii de moarte rămân incomplet înțelese38,39. și ER, deși lipsesc detaliile mecanice cheie. Odată ajuns la mitocondrii, Bax se introduce în OMM prin domeniul său transmembranar. Bak, cealaltă proteină Bcl-2 proapoptotică multidomeniu majoră, rezidă constitutiv la membrana OMM și ER. În condiții normale, Bak este menținut într-o conformație inactivă la nivelul mitocondriilor prin interacțiunile sale cu mai multe proteine.40'41 Ca răspuns la semnalele de moarte, aceste proteine sunt deplasate, având ca rezultat activarea Bak. Cel mai important, Bax și Bak împreună constituie un punct de control obligatoriu prin care trebuie să treacă semnalele de moarte pentru a activa evenimentele mitocondriale apoptotice. În multe sisteme, există redundanță în acțiunile lui Bax și Bak, astfel încât absența ambelor este necesară pentru ca o celulă să fie rezistentă la apoptoza mediată mitocondrial.42 În alte sisteme, inclusiv miocite cardiace, redundanța dintre Bax și Bak pare semnificativ mai puțin completă, iar pierderea fiecăreia diminuează răspunsul apoptotic complet.43.

Proteinele numai BH3 joacă un rol critic în facilitarea evenimentelor mitocondriale apoptotice mediate de proteinele proapoptotice multidomeniu. Spre deosebire de proapoptoticele multidomeniu, care oferă o poartă universală la evenimentele apoptotice mitocondriale, fiecare proteină numai BH3 transduce semnale doar de la un subset de stimuli apoptotici.30 În plus, aceste semnale activează proteinele numai BH3 printr-o diversitate de mecanisme moleculare. De exemplu, proteina Bad numai cu BH3 este importantă în detectarea deficiențelor factorilor de creștere/supraviețuire. IGF-1 inadecvat are ca rezultat defosforilarea Bad, ceea ce duce la eliberarea acestuia din proteina 14-3-3. Bad se translocă ulterior în mitocondrii și contribuie la eliberarea apoptogenului. Proteinele

numai BH3 Noxa și PUMA (modulator p53-upregulated al apoptozei), pe de altă parte, suferă activare transcripțională de către p53, care ea însăși este activată de o varietate de insulte nocive. Bid, despre care am discutat deja ca o legătură între căile apoptotice extrinseci și intrinseci, este o proteină numai BH3 care este activată prin scindarea caspazei 8.

Modul în care proteinele numai BH3 funcționează pentru a promova apoptoza este o chestiune de dezbatere și reflectă întrebări mai mari cu privire la relațiile biochimice dintre proteinele Bcl-2 antiapoptotice, proapoptotice multidomeniu și numai BH3. Un model susține că unele proteine numai BH3 (tBid, PUMA și Bim [Bcl-2-interacting mediator of cell death]) interacționează direct cu și activează Bax și Bak.44 În schimb, proteinele antiapoptotice Bcl-2 inhibă apoptoza prin legarea tBid, PUMA și Bim, mai degrabă decât prin inhibarea directă a Bax. Alte proteine numai BH3 promovează apoptoza prin deplasarea tBid, Bim și PUMA din proteinele Bcl-2 antiapoptotice, făcând astfel disponibile tBid, Bim și PUMA pentru a activa Bax și Bak. Astfel, în acest model, anumite proteine numai BH3 activează proapoptoticele multidomenii. Conform unui model concurent, Bax și Bak sunt inhibați constitutiv de proteinele Bcl-2 antiapoptotice. Proteinele numai BH3 nu interacționează cu Bax sau Bak, ci leagă proteinele Bcl-2 antiapoptotice și, prin urmare, dezinhibează Bax și Bak.45

Evenimente mitocondriale

Deși este clar că Bax și Bak promovează permeabilizarea OMM, baza moleculară/fizică a acestui eveniment este neclară. Se știe că activarea căii intrinseci stimulează un model complex de homo-oligomerizare și hetero-oligomerizare Bax/Bak,40'47, care poate fi facilitată de proteinele numai BH3, cum ar fi Bid.48 Deși aceste complexe de ordin superior se corelează cu permeabilizarea OMM, un mecanism rămâne obscur. Se știe că Bax și Bak formează canale în straturile duble lipidice artificiale, dar existența unor astfel de canale în celule este discutabilă. Alte teorii se concentrează pe posibilitatea ca Bax și Bak să regleze o proteină sau o lipidă încă de identificat, să moduleze topologia OMM sau să inducă fisiunea mitocondrială.49 Este important de subliniat, totuși, că permeabilizarea OMM în timpul apoptozei este diferită de ruptura OMM care apare uneori în necroză (vezi discuția ulterioară).

Permeabilizarea OMM dependentă de Bax/Bak este critică pentru eliberarea apoptogenilor mitocondriali, care locuiesc în spațiul intermembranar (între OMM și membrana mitocondrială interioară [IMM]) și/sau sunt atașați lex de IMM în sine. Eliberarea eficientă a unor apoptogeni mitocondriali, totuși, implică și evenimente suplimentare.50 De exemplu, remodelarea joncțiunilor mitocondriale a cristei este necesară pentru a mobiliza o mare parte a citocromului c din interiorul crestelor către spațiul intermembranar pentru eliberarea ulterioară. În mod interesant, remodelarea cristei poate implica ciclofilina D, 50 o proteină de matrice care este un regulator critic al necrozei (discutat mai târziu), sugerând un punct potențial de convergență între apoptoză și semnalizarea necrozei.

Apoptogenii mitocondriali sunt proteine care sunt eliberate în citosol și promovează direct sau indirect apoptoza. Aceste proteine includ citocromul c, 25-20 Smac/DIABLO (al doilea activator derivat din mitocondrii al caspazei/proteinei de legare directă a lAP cu PI scăzut), 31-32 Omi/HtrA2 (Omi/proteina cu cerință de temperatură înaltă A2), 33'34 AIF (factorul lor de inducere a apoptozei), (52Endo și contrastul lor G). Proprietăți de promovare a morții în citosol, se crede că apoptogenii mitocondriali îndeplinesc funcții fiziologice importante în mitocondriile celulelor normale. Acest lucru este cel mai bine exemplificat de citocromul c, care este esențial pentru transportul electronilor în timpul respirației.

Evenimente postmitocondriale

Eliberarea de apoptogeni în citosol duce la o serie de evenimente care sunt critice pentru inducerea apoptozei prin calea intrinsecă. Citocromul c din citosol este declanșatorul formării apoptozomului.29 Apoptozomul este un complex multiproteic, care oferă o interfață de dimerizare pentru activarea procaspazei 9 din amonte. Legarea citocromului c și a dATP (care este deja prezent în citosol) de Apaf-1 (factorul apoptotic și protează 1) activează oligomerul Apaf-1) recrutarea ulterioară a procaspazei 9 (prin interacțiuni CARD-CARD). Apoptozomul rezultat constă dintr-o heptad de Apaf-1, citocrom c, dATP și procaspază 9 într-un aranjament roată și spițe.30 Procaspaza 9 este activată prin dimerizare forțată, după care se scindează și activează procaspazele din aval.

Alți apoptogene mitocondriale au roluri diferite. Smac/DIABLO și Omi/HtrA2 contracarează inhibitorii apoptozei, iar discuția despre funcțiile acestora va fi amânată la secțiunea privind inhibitorii apoptozei. După eliberarea sa din mitocondrii, AIF se translocă în nucleu, unde poate contribui la scindarea ADN-ului pe scară largă (200 kb până la 50 kb) în timpul apoptozei, probabil printr-o endonuclează încă neidentificată.51 Aceste acțiuni ale AIF nu necesită caspaze, iar moartea celulară indusă de AIF este adesea descrisă ca fiind dependentă de caspase. Acest termen poate să nu fie complet exact, totuși, deoarece în unele contexte, caspazele par necesare pentru eliberarea și/sau translocarea AIF.53'54 Scindarea ulterioară a ADN-ului în fragmente oligonucleozomale este efectuată de EndoG52 și CAD (dezoxiribonuclează activată de caspază), ale căror funcții par a fi redundante.

ER Apoptoză indusă de stres

Pe lângă rolurile sale fiziologice în plierea proteinelor și modificările posttranslaționale, biosinteza lipidelor și homeostazia Ca2+, ER este un mediator critic al morții celulare. Semnale importante de moarte includ proteinele pliate greșit, stresul oxidativ și anumite lipide.28 Deși un mecanism de unificare pentru apoptoza indusă de stresul ER rămâne evaziv, unele componente critice au fost delimitate.

Proteinele pliate necorespunzător pot provoca stres celular sever, disfuncție sau chiar moarte. Răspunsul proteic nepliat (UPR) este un mecanism celular normal în care recunoașterea proteinelor desfășurate este transdusă într-un

răspuns transcripțional, al cărui scop este de a opri temporar translația ulterioară și repliază proteinele denaturate.55 UPR este inițiată atunci când proteinele desfășurate din

lumenul ER I recrutează BiP/GRP78 (proteina de legare a lanțului greu al imunoglobulinei/proteina reglată cu glucoză 78) departe de PERK (RPK kinaza ARN-like [R] kinaza-dependent de ARN-RPK). IRE1a (enzima 1a care necesită inositol) și ATF0 CH 6 (factor de transcripție activator 0), care sunt proteine integrale ale membranei ER care controlează cele trei brațe ale UPR. Disocierea BiP/GRP78 duce la activarea PERK, IRE1a și ATF0, care inițiază o rețea complexă de evenimente transcripționale pentru a corecta plierea greșită și a restabili homeostazia celulară. Când UPR este severă și prelungită, totuși, poate rezulta apoptoza. Deși nu sunt înțeleși factorii care convertesc acest răspuns compensator într-un răspuns de moarte, unele dintre proteinele care mediază apoptoza au fost identificate. O moleculă cheie este factorul de transcripție CHOP (proteina omologă C/EBP [CCAAT/enhancer-binding protein]), care se află în aval de PERK, IRE1a și ATF0. CHOP activează genele care mediază nu numai UPR, ci și apoptoza, incluzând DR5 (receptorul de moarte 5), TRB3 (proteina 3 legată de tribbles), Bim și GADD34 (proteina 34 inductibilă de oprire a creșterii și deteriorarea ADN-ului).

Un al doilea mecanism de apoptoză indusă de stres ER implică eliberarea de Ca2+ din lumenul ER în citosol.28 Acest mecanism pare deosebit de relevant pentru apoptoza indusă de stres ER declanșată de stimuli oxidativi și anumite lipide (de exemplu, acidul arahidonic). Schema de bază este că un stimul de moarte declanșează eliberarea unui bolus de Ca2+ în citosol, urmată de absorbția lui ulterioară în mitocondrii. Nu este clar cum supraîncărcarea mitocondrială de Ca2+ stimulează moartea celulelor în acest context. Posibilitățile includ declanșarea deschiderii porilor de tranziție a permeabilității mitocondriale (MPTP), un eveniment seminal în necroză (vezi discuția ulterioară) și apoptoza clasică cu eliberare de apoptogen, deși mecanismul este neclar.

Mărimea bolusului de Ca2+ provocat de un stimul apoptotic este determinată de concentrația de Ca2+ luminală ER în repaus. Concentrația de Ca2+ luminală ER în repaus este determinată de o interacțiune între proteinele Bax/Bak și Bcl-2.28 Ca și în cazul mitocondriilor, Bak și Bcl-2 se află la membrana ER. Mai mult, Bax se poate transloca din citosol în ER ca răspuns la un semnal apoptotic. Bcl-2 interacționează cu IP3R-1 (receptor 1,4,5-trifosfat de inositol) pentru a induce o „scurgere” de Ca2+ în citosol. Această scurgere este citoprotectivă deoarece prin scăderea concentrațiilor de Ca2+ luminal bazal ER, ea diminuează magnitudinea bolusului de Ca2+ care poate fi indus de un stimul de moarte ulterior. În schimb, prezența Bax și Bak scade interacțiunea Bcl-2 cu IP3R-1, opunându-se astfel scurgerii IP3R-1 Ca2+ induse de Bcl-2. Prin urmare, Bax și Bak măresc concentrația de Ca2+ luminală ER în repaus, asigurându-se că un stimul ulterior de moarte va avea ca rezultat un bolus mai mare de eliberare de Ca2+. Astfel, prin reglarea concentrației inițiale de Ca2+ luminal ER, proteinele Bcl-2 influențează magnitudinea Ca2+ eliberată de un stimul de moarte ER.

Căile morții ER pot, de asemenea, interfața cu calea extrinsecă. Bap31 (proteina asociată cu receptorul celulei B 31), o proteină integrală a membranei ER, poate fi scindată de caspaza 8 activată la DISC sau de izoforma procaspazei 8L, care este recrutată și activată în complex cu Bap31.27'50 Scindarea Bap31 declanșează eliberarea mecanismului ER Ca2+ și

necromcular (microcondrial) și mitocondrial. moartea celulelor. Această cale pare să reprezinte un mecanism de amplificare pentru calea extrinsecă folosind ER, similar cu mecanismul mediat de Bid prin care calea extrinsecă este amplificată folosind mitocondriile. Acest mecanism de amplificare se poate auto-întări deoarece lucrările recente arată că procaspaza 8 este activată de stresul ER și este critică pentru moartea celulară indusă de stresul ER.57

90 Deși procaspaza 12 a fost considerată a fi un mediator al apoptozei induse de stresul ER, examinarea critică a datelor ridică îndoieli serioase cu privire la rolul său. În timp ce șoarecele knockout inițial a furnizat dovezi puternice că procaspaza 12 este critică pentru apoptoza indusă de stresul ER58, un knockout independent indică faptul că este dispensabil.59 În plus, proteina procaspaza 12 funcțională CH6 de lungime completă este absentă de la majoritatea oamenilor din cauza variației genetice. și inflamație/sepsis, rolul procaspazei 12 în moartea celulară indusă de stres ER este discutabil.

Inhibitori ai apoptozei

Din cauza consecințelor potențial profunde și ireversibile ale inițierii apoptozei, moleculelor cheie de activare li se opun o varietate de inhibitori endogeni. c-FLIP (proteina inhibitoare a enzimei de conversie a interleukinei 1|3 [FADD-like interleukin-1|3]), un inhibitor important al căii extrinseci, inhibă formarea DISC.61 c-FLIP există ca două izoforme care apar din splicing alternativ. Izoforma lungă (FLIPl) este omoloagă cu procaspaza 8, dar inactivă enzimatic din cauza mutației cisteinei catalitice. Izoforma scurtă (FLIPS) conține doar două DED. FLIPS blochează asamblarea DISC, probabil prin legarea DED-urilor pe FADD și procaspaza 8, prevenind astfel FADD să recruteze procaspaza 8. În schimb, concentrațiile scăzute de FLIPl pot promova recrutarea și activarea procaspazei 8, în timp ce concentrațiile mari sunt inhibitoare.

Bcl-2 și Bcl-xL, care se opun permeabilizării OMM și eliberării de apoptogeni mitocondriali în citosol, sunt inhibitori cheie ai căii intrinseci. Modelele pentru mecanismele lor de acțiune au fost discutate anterior.44-45

Familia de proteine IAP (inhibitorul apoptozei) (de exemplu, XIAP [inhibitorul X-linked al proteinei apoptozei] și cIAP 1 și 2 [inhibitorul celular al apoptozei 1 și 2]) antagonizează calea intrinsecă postmitocondrială. IAP-urile se leagă și inhibă deja activate în aval caspazele 3 și 7 prin blocarea accesului substratului la situsul activ al caspazei.18-62-63 În plus, IAP-urile se leagă și inhibă activarea procaspazei 9 în apoptozom.64 IAP-urile conțin și activitate E3-ubiquitin ligază. În concordanță cu rolul lor de inhibitori de apoptoză, activitatea ligazei E3 promovează degradarea caspazelor din aval.65 Cu toate acestea, IAP-urile pot promova și propria degradare66, poate pentru a limita fereastra lor de activitate. După cum va fi discutat mai târziu în secțiunea de necroză, activitățile E3-ubiquitin ligazei ale cIAP 1 și 2 promovează, de asemenea, supraviețuirea prin poliubiquitinarea K63 a RIP1 și TRAF2.67-69.

După ce am introdus familia IAP de inhibitori ai apoptozei, acum putem lua în considerare cei doi apoptogeni mitocondriali rămași, Smac/DIABLO31,32 și Omi/HtrA2,33,34 care promovează apoptoza prin neutralizarea IAP-urilor. Smac/DIABLO și Omi/HtrA2 se leagă direct de IAP-uri, înlocuind astfel caspazele active legate de IAP-uri. Astfel, Smac/DIABLO și Omi/HtrA2 ameliorează inhibarea caspazelor mediată de IAP. Mai mult, Omi/HtrA2 posedă o activitate serin protează care inactivează IAP-urile ireversibil prin clivaj.70 Aceste mecanisme subliniază că uciderea eficientă a celulelor necesită nu numai activarea moleculelor proapoptotice, ci și inactivarea inhibitorilor.

Majoritatea inhibitorilor endogeni ai apoptozei vizează pași circumscriși fie în calea extrinsecă, fie în cea intrinsecă. Prin contrast, ARC (apoptosis repressor with CARD [caspase recruitment domain]) antagonizează atât căile extrinseci cât și căile intrinseci printr-o varietate de mecanisme.71 Calea extrinsecă este inhibată de interacțiunea directă a ARC cu Fas, FADD și procaspaza 8, care previne asamblarea DISC, așa cum este necesar pentru activarea căii intrinseci71, ARC inhibă calea intrinsecă. mai multe mecanisme. Se leagă direct de Bax, care inhibă activarea conformațională și translocarea lui Bax în mitocondrii.71,72 În plus, ARC neutralizează p53, un factor de transcripție care activează mai multe gene proapoptotice.73 Mecanismul implică legarea directă între ARC și p53 în nucleu. Acest lucru inhibă tetramerizarea p53, care ambele paralizează p53 funcționează ca un factor de transcripție și dezvăluie un semnal de export nuclear în molecula p53 care reloca p53 în citoplasmă. Aceste evenimente scad semnificativ transcripția dependentă de p53.

NECROZĂ

Necroza se caracterizează prin epuizare severă a ATP celular și pierderea precoce a integrității membranei plasmatice. Scăderea nivelului de ATP reflectă o disfuncție mitocondrială severă, în timp ce cauza disfuncției membranei plasmatice nu este încă înțeleasă. Mai mult, nu este clar dacă epuizarea ATP sau disfuncția membranei plasmatice sau nici una nu este insulta principală. Cea mai caracteristică trăsătură morfologică a necrozei este umflarea celulară, care reflectă pierderea integrității membranei plasmatice (vezi Tabelul 6-2). În schimb, celulele apoptotice sunt micșorate. Pierderea integrității membranei plasmatice în necroză are ca rezultat eliberarea conținutului intracelular în spațiul extracelular, care generează adesea un răspuns inflamator marcat. În schimb, celulele apoptotice mențin integritatea membranei plasmatice, chiar și după fragmentarea în corpuri apoptotice, atâta timp cât fagocitoza este efectuată în timp util. Astfel, apoptoza are loc fără inflamație, având ca rezultat ștergerea tăcută a celulelor.

Deși necroza a fost considerată de mult timp un proces de moarte nereglementat, o serie de lucrări din ultimul deceniu indică faptul că cel puțin o parte din decesele celulelor necrotice este mediată activ și puternic reglementată. În timp ce proporțiile precise ale deceselor celulare necrotice care sunt reglate versus nereglementate nu sunt cunoscute, necroza reglată s-a dovedit a fi o componentă semnificativă a morții celulare în infarctul miocardic, insuficiența cardiacă13 și accidentul vascular cerebral. Cu toate acestea, două căi de necroză au fost identificate până în prezent (Figura 6-3). Ca și în apoptoză, unul implică receptorii de

suprafață celulară (receptor de moarte/calea RIP) și celălalt mitocondriile (calea ciclofilinei D/MPTP). Dincolo de aceste asemănări superficiale, totuși, aceste căi de necroză sunt diferite biochimic și funcțional de cele care mediază apoptoza.

Calea receptorului morții/RIP

Pe lângă rolul lor în apoptoză descris anterior, receptorii morții semnalează, de asemenea, supraviețuirea celulară, proliferarea și necroza.6 Acest lucru a fost studiat cel mai pe larg în cazul TNFR1. TNF ucide majoritatea celulelor în mod ineficient, deoarece activează simultan căile de moarte și de supraviețuire. Capacitatea TNF de a ucide este demascată atunci când mecanismele de supraviețuire sunt inhibate. TNF poate induce apoptoza. Dar când apoptoza este inhibată, uciderea TNF are loc prin necroză.

Aceste efecte pleiotrope sunt mediate de două complexe multiproteice.74 Complexul 1 semnalează supraviețuirea. Asamblarea acestuia la membrana plasmatică este declanșată de legarea TNF la TNFR1, care stimulează recrutarea TRADD (TNFRSF1A [TNF receptor superfamily 1A]-asociat prin domeniul morții), RIP1 (receptor interacting protein 1, a serin/treonin kinase), TRAF2 (inhibitor de proteină celulară a receptorului TNF2), și factorul de apoptoză asociat cIAP1 și 2 (care, după cum sa menționat anterior, posedă activitate E3-ubiquitin ligază). cIAP1 și 2, împreună cu TRAF2, promovează poliubiquitinarea K63 a RIP1 și TRAF2.67-69 Odată poliubiquitinate, RIP1 și TRAF2 recrutează TAB 2/3 (TAK1 [TGF-P-activated kinaze 1]-binding protein 2/30), ducând la activarea proteinei MAPK-amitogene

kinaze kinaze kinaze).07-08 TAK1 activat fosforilează complexul IKK (IkB [inhibitor of kB] kinase), conducând la activarea NF kB (nuclear factor k light-chain enhancer of activated B cells).67 NF kB activează transcripțional mai multe gene care codifică proteinele de supraviețuire c-FLIP. Rezultatul net este supraviețuirea indusă de TNF.

Spre deosebire de complexul 1, complexul 2 mediază funcțiile de distrugere (apoptoză și necroză) ale TNF. Complexul 2 se crede că se formează din complexul 1. Aceasta implică endocitoza complexului 1, disocierea TNFR1, deubiquitinarea RIP1 de către CYLD (cilindromatoză) și A20 și recrutarea FADD și procaspaza 8.74-76 Recrutarea în complexul 2 activează și inițiază apoptoza. Un substrat important al caspazei 8 din complexul 2 este RIP1, care, așa cum este descris mai târziu, este critic pentru necroză. Scindarea RIP1 de către caspaza 8 abrogă capacitatea RIP1 de a promova necroza77 și funcțiile sale de supraviețuire descrise anterior.78 În plus, fragmentul RIP1 C-terminal rezultat din scindarea caspazei 8 impune activarea și apoptoza ulterioară a caspazei 8.78

În condițiile în care activarea procaspazei 8/activitatea casei 8 este inhibată, totuși, RIP1 rămâne intactă și recrutează RIP3 în complexul 2.79,80 RIP1 și RIP3 suferă o serie complexă de evenimente de fosforilare care declanșează necroza. Deși activitatea kinazei RIP1 nu este necesară pentru funcțiile sale de supraviețuire în complexul 1, activitățile kinazei atât ale RIP1, cât și ale RIP3 sunt critice pentru necroză. implicate în semnalizarea necrozei.

Semnificația fiziologică a căii receptorului morții/RIP nu a fost pe deplin delimitată. Faptul că necroza a fost dezvăluită numai atunci când caspaza 8 a fost inhibată a sugerat că necroza servește ca o cale implicită atunci când apoptoza nu este disponibilă. Acest scenariu poate fi relevant pentru anumite celule canceroase care induc molecule precum c-FLIP, care inhibă activarea procaspazei 8, sau infecția cu anumiți viruși care codifică inhibitori de caspază.82 Vor fi necesare lucrări suplimentare pentru a determina aplicabilitatea generală a noțiunii că necroza este implicită la apoptoză. După cum va fi discutat mai târziu, suprimarea apoptozei nu pare a fi o condiție prealabilă pentru inducerea necrozei prin calea ciclofilinei D/MPTP.

Calea ciclofilinei D/MPTP

Disfuncția mitocondrială este un semn distinctiv atât al apoptozei, cât și al necrozei. De exemplu, în timpul apoptozei, eliberarea în citosol a citocromului c și, probabil, a altor apoptogeni mitocondriali poate duce la defecte ale funcției mitocondriale. Cu toate acestea, modificările semnificative ale morfologiei mitocondriale sunt mai puțin frecvente în apoptoză până la sfârșitul procesului. În schimb, necroza se caracterizează prin umflarea marcată a mitocondriilor, scăderea formării ATP și creșterea generării de specii reactive de oxigen.

Un eveniment major care stă la baza acestor anomalii mitocondriale este tranziția permeabilității mitocondriale (MPT) cauzată de

92 deschiderea MPTP în IMM.83 MPTP este un canal neselectiv care poate găzdui molecule mai mici de 1,5 kDa. S-a presupus că o varietate de proteine sunt componente ale porului, inclusiv adenin nucleotide translocaza (IMM), ciclofilina D (matrice), canalul anionic dependent de voltaj (OMM), receptorul periferic de benzodiazepină (OMM), purtător de fosfat mitocondrial CH 6 (IMM) și altele. Opinia actuală, însă, este că compoziția canalului nu este cunoscută cu certitudine. În plus, în timp ce ciclofilina D poate sau nu să facă parte din porul structural, ea joacă un rol important de reglare, așa cum va fi discutat mai târziu.

Deschiderea MPTP este stimulată de concentrația crescută de Ca^{2+} în matricea mitocondrială, stresul oxidativ, concentrația crescută de fosfat și concentrația scăzută de nucleotide de adenină. Consecințele deschiderii MPTP sunt (1) Redistribuirea apei și a substanțelor dizolvate în IMM. În special, există o intrare masivă de apă din spațiul intermembranar mitocondrial (IMS) în matrice. Acest lucru se întâmplă deoarece osmolalitatea matricei este semnificativ mai mare decât cea a IMS. Această redistribuire a apei determină umflarea matricei și extinderea IMM-ului. Deoarece IMM are o suprafață considerabil mai mare decât OMM, această umflare depășește capacitatea OMM de a conține IMM. Poate avea loc ruperea OMM. (2) Pierderea diferenței de potențial electric prin IMM (A^m). Transportul de electroni generează o diferență de potențial electric (A^m) în IMM, în care matricea este semnificativ negativă în raport cu IMS. Deschiderea MPTP provoacă pierderea A^m, care este forța electromotoare cuplată cu fosforilarea ADP la ATP. Astfel,

producția de ATP scade. (3) Creșterea producției de ROS din cauza disfuncției lanțului de transport de electroni și a scurgerilor de electroni.

Ciclofilina D este o izomerază peptidil-prolil cis-trans codificată de gena ppif. Substraturile endogene ale activității sale enzimatice nu sunt cunoscute cu certitudine, deși este clar că această activitate enzimatică este necesară pentru deschiderea MPTP. Supraexprimarea ciclofilinei D la șoarecii transgenici provoacă umflarea mitocondrială și moartea celulelor. În schimb, mitocondriile derivate de la șoarecii knockout de ciclofilin D sunt rezistente la umflarea indusă de Ca2+ (un deschizător de MPTP), dar rămân sensibile la eliberarea citocromului c ca răspuns la Bax și tBid (stimuli apoptotici clasici). În mod similar, celulele primare izolate de la șoarecii knockout cu ciclofilină D sunt rezistente la uciderea de către Ca2+ și stresul oxidativ, rămânând în același timp sensibile la moartea indusă de Bax. Luată împreună, ciclofilina D nu pare să medieze apoptoza, ci mai degrabă reglează un proces de moarte cu câteva caracteristici cheie ale necrozei.7-9

Este instructiv să se ia în considerare diferențele dintre evenimentele mitocondriale în apoptoză și necroză. Evenimentul mitocondrial major în apoptoză este permeabilizarea OMM care are ca rezultat eliberarea apoptogenului. În schimb, cel mai important eveniment mitocondrial în necroză este deschiderea MPTP în IMM. După cum sa menționat, umflarea mitocondrială rezultată din deschiderea MPTP, totuși, poate duce la ruptura OMM. Acest lucru, la rândul său, poate permite eliberarea de apoptogeni, deși importanța lor în uciderea celulelor, în comparație cu evenimentele catastrofale IMM din timpul necrozei, nu este clară. La un moment dat, s-a crezut că permeabilizarea OMM în timpul apoptozei a fost cauzată de ruptura OMM rezultată din evenimentele IMM (de exemplu, deschiderea MPTP și pierderea Atym). Acum se știe, totuși, că permeabilizarea OMM în timpul apoptozei este diferită de ruptura OMM în timpul necrozei. De fapt, evenimentele IMM, cum ar fi pierderea A^m, care uneori apar în timpul apoptozei, nu sunt necesare pentru permeabilizarea OMM și apar de obicei după permeabilizarea OMM.50,84 Pentru a rezuma, permeabilizarea OMM în timpul apoptozei este un proces dependent de Bax/Bak, în timp ce ruptura OMM în timpul necrozei rezultă din IMMTP-in D-dependent de ciclofilă. Totuși, pot exista zone de suprapunere funcțională. De exemplu, după cum s-a menționat anterior, remodelarea IMM pentru a „deschide" cresta și depozitele libere de citocrom c pentru eliberare în timpul apoptozei poate implica ciclofilina D.50

Ca2+/Proteaze

O cascadă proteolitică mediată de caspaze este o caracteristică critică a morții celulare apoptotice. Într-adevăr, un obiectiv major al căilor de apoptoză extrinsecă și intrinsecă este de a determina activarea caspazelor. Aceste observații au ridicat semne de întrebare dacă necroza este mediată și de o ierarhie a proteazelor călău.

Există dovezi că ortologii calpainelor și catepsinelor mediază necroza la C. elegans. Mutațiile de câștig-de-funcție în mec-4 (mecanosenzorial 4), care codifică un canal Ca2+ și Na+, induc moartea necrotică în neuroni. IP3R, un canal de eliberare de Ca2+), crt-1 (codifică un ortolog al calreticulinei) sau cnx-1 (codifică un ortolog al calnexinei). Thapsigargin (un

inhibitor al SERCA [reticulul sarcoplasmatic/endoplasmatic Ca2+-ATPaza], care pompează Ca2+ din citoplasmă în lumenul ER) antagonizează salvarea necrozei induse de mec-4 prin mutația crt-1. Luate împreună, aceste date sugerează că creșterile Ca2+ citoplasmatice pot media necroza, probabil legată de rolul Ca2+ în deschiderea MPTP.

După cum s-a arătat anterior, mutațiile de creștere a funcției în canalele Ca2+ și Na+ care induc necroză la viermi sunt asociate cu niveluri ridicate de Ca2+ citoplasmatic. Calpainele sunt noncaspaze cistein proteaze activate cu Ca2+. Mutațiile cu pierdere a funcției în clp-1 sau tra-3 (codând ortologii calpainei) ameliorează necroza indusă de mutațiile câștig-de-funcție în canalele Ca2+ sau Na+.87 Luate împreună, aceste date sugerează că ortologii calpainei mediază necroza la vierme. Cathepsinele, o altă familie de proteaze care se află în lizozomi, pot fi eliberate în timpul stresului celular. Mutațiile cu pierderea funcției în asp-3 și asp-4 (codifică ortologii de catepsină) suprimă, de asemenea, necroza din cauza canalelor Ca2+ sau Na+,87 sugerând că ortologii de catepsină sunt, de asemenea, implicați în necroza la vierme.

Implicarea calpainelor, catepsinelor și a altor proteaze în necroza mamiferelor este mai puțin clară. Există dovezi că calpainele joacă roluri importante de semnalizare în apoptoză. Clivajul cu calpaină poate promova apoptoza prin activarea Bid și Bax, inactivând Bcl-2 și Bcl-xL și generând un fragment de Atg5 (omologul 5 legat de autofagie, discutat mai târziu) care se translocă în mitocondrii unde se leagă de Bcl-xL. Pe lângă rolul său în semnalizare, în prezent nu există dovezi convingătoare că calpainele sau alte proteaze joacă un rol proteolitic central în necroză.

Câteva întrebări nerezolvate

Am discutat două căi emergente care mediază necroza: calea receptorului morții/RIP și calea ciclofilinei D/MPTP. Aceste căi afirmă că necroza, cel puțin în unele situații, este un proces mediat și reglat activ. În timp ce aceste căi sunt aproape sigur interconectate, până acum s-a lucrat puțin pentru a defini relațiile lor genetice sau mecaniciste. Dovezile preliminare că cele două căi sunt conectate în miocard sunt sugerate de experimentele de ischemie-reperfuzie care arată că necrostatina-1 (care inhibă activitatea kinazei RIP189) nu mărește cardioprotecția rezultată din ablația ciclofilinei D.90 O conexiune moleculară probabilă între căi este RIP3, care poate juca un rol molecular în RIP3, generat de MPTP18. este probabil să fie căi suplimentare de necroză bazate pe ecrane siRNA la nivel de genom70 care au dezvăluit mediatori neașteptați ai necrozei, cum ar fi Bmf (factor de modificare a Bcl-2), o proteină numai BH3 cu un rol proapoptotic bine stabilit.

Cele mai esențiale fenotipuri de necroză sunt epuizarea ATP și distrugerea membranei plasmatice. Epuizarea ATP se datorează, în mare parte, deschiderii MPTP. Cu toate acestea, pot funcționa mecanisme suplimentare. De exemplu, PARP (polimeraza [ADP-riboză]), care este activată în anumite cazuri de necroză (de exemplu, deteriorarea ADN-ului de la agenți de alchilare), adaugă ADP-riboză la histone și, în acest fel, consumă NAD+ și epuizează ATP.91 În schimb, baza pierderii integrității membranei plasmatice în necroză este slabă.

MOARTEA CELULUI AUTOFAGICĂ ceea ce transformă autofagia ca mecanism de supraviețuire în moartea celulelor autofagice. O ipoteză este că prea multă autofagie naște moartea celulelor autofagice, în timp ce alta este că comutatorul I nu are legătură cu intensitatea autofagiei. În mod evident, sunt necesare eforturi suplimentare pentru a rezolva această întrebare.

O problemă generală în domeniul cercetării morții celulelor autofagice este că, spre deosebire de autofagie, nu există markeri CH6 pentru moartea celulelor autofagice. Singura modalitate de a diagnostica moartea celulelor autofagice este prin microscopia electronică care arată autofagozomi sau autofagolizozomi într-o celulă degenerată. Deși acesta este standardul de aur, prezintă mai multe probleme, inclusiv a nu ști cu siguranță dacă celula este moartă și, mai important, a nu ști dacă autofagia contribuie la sau ameliorează moartea celulei. În multe studii, microscopia electronică nu este efectuată. Mai degrabă, autofagia este manipulată genetic, iar modificările autofagiei (nu moartea celulelor autofagice) sunt corelate cu o citire funcțională în aval.

PUNEREA CELULUI MOARTE ÎMPREUNĂ

Este posibil ca diferite procese de moarte reglementate să coexiste în aceeași celulă. Știm deja că, în ciuda caracteristicilor lor morfologice distincte, diferitele forme de moarte celulară împărtășesc conexiuni mecanice și funcționale importante. Conexiunile mecaniciste pot lua forma unor mediatori comuni, cum ar fi Ca2+ (necroza83 și apoptoza88), Bcl-2 (apoptoza20-35 și autofagia94) și altele. Alte conexiuni potențiale între procesele morții pot rezulta din locurile de acțiune comune sau apropiate. De exemplu, IMM este esențial pentru deschiderea MPTP în necroză,83 dar este, de asemenea, implicat în remodelarea cristelor în timpul apoptozei.50 Este posibil să existe conexiuni suplimentare, mai directe. De exemplu, caspaza 3 activată în timpul apoptozei poate scinda NDUFS1 (NADH dehidrogenază [ubichinonă] Fe-S proteina 1), o componentă a complexului respirator 1 din IMM pentru a declanșa un fenotip necrotic.90 Probabil, caspaza 3 obține acces la această proteină prin OMM permeabilizat anterior. În schimb, așa cum s-a descris anterior, ruperea OMM în timpul necrozei poate permite eliberarea apoptogenilor mitocondriali, deși contribuția lor la dispariția celulei necrotice este neclară. Deși nu au fost încă testate, aceste situații pot plasa diferite programe de deces în serie între ele, pe lângă relațiile lor paralele convenționale. Aceste concepte ridică posibilitatea unor noi relații între programele de deces (vezi Whelan97 pentru o considerație mai aprofundată).

LECȚII DIN INFARCTUL MIOCARDICII

Deși punctul central al acestui capitol este rolul morții celulare în insuficiența cardiacă, vom trece în revistă corpul mai larg de informații referitoare la reglarea morții miocitelor cardiace în modelele de infarct miocardic (pentru o discuție mai detaliată, vezi Foo2 și Whelan,97 și referințele din acestea). Aceste modele au fost studiate pe larg atât pentru relevanța lor clinică, cât și pentru că amploarea mare și intervalul de timp limitat al morții celulare oferă o citire mai robustă decât modelele de insuficiență cardiacă. Modelele de infarct miocardic la rozătoare includ (1) ocluzia chirurgicală permanentă a arterei coronare

stângi și (2) ocluzia chirurgicală prelungită, dar tranzitorie, a arterei coronare stângi urmată de reperfuzie (I/R). Ischemia în oricare model supune miocardul la deficite severe de oxigen, nutrienți și factori de supraviețuire și acumularea de H+ și deșeuri. Reperfuzia este terapia standard pentru infarctul miocardic cu supradenivelare de segment ST deoarece are ca rezultat salvarea netă a miocardului.98 În ciuda acestui fapt, reperfuzia este însoțită de efecte potențial toxice, inclusiv stresul oxidativ din reintroducerea bruscă a sângelui oxigenat; citosol și mitocondrial crescut

94 Ca2+; normalizarea prea rapidă a acidozei intracelulare, care poate declanșa deschiderea MPTP; și inflamație.99 Deși momentul și proporțiile apoptozei și necrozei variază în funcție de model, atât ocluzia coronariană permanentă, cât și I/R duc la ambele forme de moarte celulară în zona de infarct în sine.100-102 Autofagia apare și în timpul ocluziei coronariene permanente CH 6 și I/R,103'104, dar lipsesc datele despre moartea celulelor autofagice.

I/R miocardic activează atât căile de apoptoză intrinsecă cât și extrinsecă. Mutațiile care provoacă scăderea abundenței sau funcției mai multor mediatori în aceste căi (de exemplu, Fas,105 PUMA,106 și Bax107) scad apoptoza miocitelor cardiace și dimensiunea infarctului și, atunci când sunt măsurate, diminuează disfuncția cardiacă in vivo. Rezultate similare sunt obținute cu supraexprimarea inhibitorilor de apoptoză (Bcl-2,108-109 ARC,110 și c-IAP2111) și inhibitori farmacologici ai caspazelor 112-115 sau serin proteazei Omi/HtrA2.110'117 Aceste date indică faptul că calea intrinsecă și extrinsecă a poptozei cardiace în timpul apoptozei cardiace I/R.

Pe lângă apoptoză, I/R provoacă și cantități substanțiale de necroză a miocitelor cardiace. Deleția ciclofilinei D scade moartea necrotică și scade dimensiunea infarctului după I/R.7'8 După cum sa discutat anterior, rezultate similare sunt obținute cu necrostatina-1, un inhibitor al kinazei RIP1.90 Aceste studii arată că atât căile de necroză a receptorului morții/RIP, cât și ciclofilinei D/MPTP sunt importante în infarct miocardic.

Autofagia este indusă în timpul ocluziei permanente și I/R.103'104 În timpul ocluziei permanente, creșterile autofagiei sunt mediate de AMPK (protein kinaza activată de 5' adenozin monofosfat), un regulator negativ al mTOR. Supraexprimarea AMPK-ului negativ dominant inhibă inducerea autofagiei, iar aceasta este însoțită de creșterea dimensiunii infarctului.104 Aceste date sugerează că autofagia joacă un rol protector în timpul ocluziei permanente, deși trebuie luate în considerare și efectele pleiotrope ale AMPK asupra metabolismului și apoptozei. Inducerea autofagiei în timpul I/R este mediată de creșteri ale nivelurilor de Beclin-1. Deleția heterozigotă a Beclin-1 scade dimensiunea infarctului în timpul I/R, sugerând că autofagia este patogenă în acest context,103 deși alte date sugerează un rol benefic pentru autofagie în acest context.118 Astfel, rolul autofagiei în I/R este în prezent nerezolvat. Rețineți că variabila studiată în aceste experimente este autofagia, nu moartea celulară autofagică.

Luate împreună, aceste date demonstrează că moartea reglată a miocitelor cardiace joacă un rol cauzal critic în geneza infarctului miocardic în timpul I/R. O problemă importantă se

referă la posibilele conexiuni între programele de deces care au fost discutate anterior. Dacă programele sunt conectate într-un mod substanțial, interpretarea studiilor care perturbă un anumit program de deces va trebui reinterpretată în lumina efectelor acestora asupra altor programe (adică, în timp ce fiecare dintre manipulările genetice sau farmacologice discutate anterior modulează în mod clar dimensiunea infarctului, întrebarea este prin ce programe de deces). Experimentele viitoare pentru a evalua conexiunile dintre programele de deces vor fi esențiale în înțelegerea efectului mutațiilor dintr-un program asupra celorlalți și asupra pierderii globale de celule.

MOARTE CELULARĂ ȘI INSUFICIENTĂ CARDIACA

Diverse boli de bază (de exemplu, infarct(e) miocardic, hipertensiune arterială, etc.) pun în mișcare o serie complexă de evenimente moleculare, celulare și mecanice care duc la insuficiență cardiacă.1 Răspunsul inițial este de obicei hipertrofie cardiacă compensată, caracterizată prin creșterea volumului miocitelor (în primul rând crește în lățimea celulei), adăugarea de sarcomere în paralel, reducerea volumului normal al peretelui, normalizarea volumului normal al peretelui, stresul normal al peretelui, funcția și revenirea la un „program fetal" al expresiei genelor. În cele din urmă, totuși, există o tranziție către insuficiență cardiacă evidentă, caracterizată prin dilatarea camerei, subțierea peretelui și deteriorarea funcției sistolice. Miocitele prezintă lungime crescută cu sarcomere aranjați în serie. Mai mult, există dovezi ale pierderii miocitelor, care pot apărea prin apoptoză, necroză și moartea celulelor autofagice.119'120 Baza moleculară și celulară a tranziției de la hipertrofia compensată la insuficiență cardiacă nu este înțeleasă. După cum sa menționat anterior, au fost implicate procese multiple, inclusiv tulburări în semnalizare, cuplarea Ca2+/excitație, contracție, energie, proteine contractile și citoschelet, inflamație și moarte celulară.

În această secțiune, ne vom concentra asupra morții miocitelor cardiace ca componentă cauzală atât pentru remodelarea miocardică, cât și pentru eșecul. În timp ce evenimentele centrale ale morții celulare descrise anterior sunt comune pentru majoritatea semnalelor de moarte, căile din amonte sunt de obicei specifice stimulului. În consecință, vom discuta mai întâi conexiunile dintre stimulii cu relevanță clinică pentru insuficiența cardiacă și moartea celulară. În al doilea rând, vom lua în considerare modele genetice și farmacologice care încearcă să izoleze problema critică a faptului dacă moartea celulară joacă un rol cauzal în patogeneza insuficienței cardiace.

Stimuli și căi care mediază moartea miocitelor cardiace în insuficiența cardiacă

Întinde

După cum s-a arătat la șobolani, supraîncărcarea cronică a presiunii induce hipertrofia cardiacă însoțită de apoptoza miocitelor.121 Supraîncărcarea presiunii este mediată de o interacțiune complexă a factorilor mecanici și umorali. În timp ce evenimentele de semnalizare exacte sunt neclare, unele date leagă întinderea mecanică cu moartea celulei. În primul rând, întinderea poate induce apoptoza miocitelor în mușchii papilari izolați de

șobolan, însoțită de creșterea ROS.122 În al doilea rând, miocitele cardiace in vivo pot duce la anoikis, întreruperea ancorajului celular observată în moartea apoptotică.123 În al treilea rând, întinderea miocitelor cardiace izolate de șobolan determină eliberarea de angiotensinei II atât în atrofitoză cardiacă, cât și în atrofitoză cardiacă. vor fi discutate mai târziu, semnalele de supraviețuire par importante în suprimarea apoptozei miocitelor cardiace de șoarece ca răspuns la supraîncărcarea hemodinamică.120 În rezumat, întinderea induce apoptoza miocitelor cardiace prin căi de semnalizare incomplet definite în asociere cu tranziția la insuficiența cardiacă.

Semnalizarea adrenergică

Nivelurile de norepinefrină plasmatică se corelează direct cu severitatea insuficienței cardiace127 și mortalitatea la om.128 Supraexprimarea specifică cardiacă a receptorului p1-adrenergic (p1AR) duce la hipertrofie cu funcție îmbunătățită la șoarecii mai tineri, dar dilatarea și disfuncția camerei însoțite de creșterea apoptozei miocitelor mai bătrâne129. efectele activării receptorului p-adrenergic, inclusiv apoptoza miocitelor cardiace, sunt mediate de izoforma p1.131 În schimb, izoforma p2 inhibă apoptoza.132 De exemplu, inhibarea izoformei p1 și activarea izoformei p2 atenuează apoptoza miocitară într-un rozător. cel mai abundent în miocard, efectul net al catecolaminelor este inducerea apoptozei.

Deși mecanismul prin care activarea p1AR determină apoptoza miocitelor cardiace nu este bine înțeles, s-a demonstrat că protein kinaza II dependentă de calciu/calmodulină (CaMKII) joacă un rol important în celulele de șoarece.134 În mod interesant, calea clasică cAMP-protein kinaza A nu pare a fi critică. Activarea p1AR mărește activitatea CaMKII.134 Mai mult decât atât, supraexprimarea specifică cardiacă transgenică a CaMKII-8, izoforma predominantă, exacerbează apoptoza miocitelor cardiace indusă de izoproterenol134 și precipită insuficiența cardiacă letală.135 În schimb, inhibarea generală sau CaMKII sau ștergerea CaMKII-a indusă de CaMKII a miocitei cardiace induce apoptoza cardiacă8. izoproterenol sau un infarct miocardic anterior134,130 și tocește

dezvoltarea hipertrofiei sau insuficienței ca răspuns la supraîncărcarea hemodinamică la șoareci.137-138 Astfel, CaMKII-8 mediază moartea miocitelor cardiace indusă de P1AR. Identificarea substraturilor relevante CaMKII-8 va extinde probabil înțelegerea noastră a acestei căi.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron este una dintre căile neuroumorale majore în insuficiența cardiacă. Întreruperea acestei axe ameliorează remodelarea și disfuncția cardiacă și îmbunătățește morbiditatea și mortalitatea într-o varietate de contexte patologice la om.139 Semnalizarea renină-angiotensină-aldosteron poate afecta miocitele cardiace direct sau indirect prin alterarea hemodinamicii sistemice. În plus, miocitele cardiace posedă un sistem renină-angiotensină „local” intrinsec care acționează într-o manieră autocrină/paracrină. Această complexitate face dificilă identificarea mecanismelor

precise responsabile pentru beneficiile clinice izbitoare observate anterior. În ciuda acestor avertismente, angiotensina II și aldosteronul induc fiecare apoptoză în miocite cardiace izolate de șobolan prin activarea receptorilor angiotensinei II de tip 1 (AT1) și, respectiv, mineralocorticoizi.140-141. În mod similar, blocarea receptorului mineralocorticoid atenuează remodelarea postinfarct și apoptoza periinfarct la șobolani.144 Mecanismul prin care activarea AT1 determină apoptoza este incomplet înțeles. AT1 poate semnala prin Gaq pentru a activa transcripțional Nix, o proteină asemănătoare numai BH3 care stimulează apoptoza miocitelor cardiace la șoareci.145 AT1 poate induce, de asemenea, apoptoza miocitelor prin NADPH oxidază (nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat-oxidază) și ASK1 (reglarea semnalelor apoptozei, sugerează dovezi suplimentare de apoptoza, 1417-oxidază). o buclă de feedback pozitiv în care AT1 activează p53, ale cărei gene țintă pot include angiotensinogen și AT1146

Citokine proinflamatorii

Citokinele proinflamatorii joacă un rol important în insuficiența cardiacă prin efectele lor asupra contractilității miocitelor, a inflamației și a morții celulare și a funcției endoteliale. Citokinele cele mai relevante pentru insuficiența cardiacă sunt TNF, interleukina (IL)-1 și IL-6. În cadrul studiului Framingham Heart Study, nivelurile crescute de TNF și IL-6 au fost asociate cu risc crescut de insuficiență cardiacă la pacienții asimptomatici fără infarct miocardic anterior.148 Printre alte efecte, IL-1 și TNF pot induce apoptoza în miocite cardiace izolate de șobolan.149,150 După cum sa discutat anterior, totuși, TNF nu activează simultan și, prin urmare, în multe condiții de moarte, nu activează și supraviețuiește în multe condiții. eficient.74,75 se crede că IL-6 este antiapoptotică.

Supraexpresia cardiacă specifică a TNF la șoareci provoacă hipertrofie cardiacă, dilatare și disfuncție însoțită de inducerea apoptozei miocitelor cardiace prin căile extrinsece și intrinseci. promovează, iar TNFR2 inhibă, apoptoza miocitelor cardiace în timpul remodelării postinfarct.153 Astfel, se pare că TNFR1 mediază efectele nocive ale excesului de TNF asupra remodelării postinfarct, în timp ce TNFR2 este protector. În contrast, dimensiunea infarctului după ocluzia permanentă nu este afectată de ștergerea fie a TNFR1, fie a TNFR2, ci mai degrabă este crescută semnificativ prin ștergerea ambelor, iar aceasta este însoțită de apoptoză crescută, dar nu de necroză.154 Astfel, atât TNFR1, cât și TNFR2 par să exercite un rol protector în timpul infarctului acut. Aceste date subliniază roluri divergente jucate de subtipurile de receptori TNF în diferite contexte.

Capacitatea antagonismului TNF de a îmbunătăți insuficiența cardiacă la om a fost evaluată în trei studii clinice. RENAISSANCE (Randomized Etanercept North American Strategy to Study AntagoNism of CytokinEs)155 și RECOVER (Research into Etanercept CytOkine antagonism in VEntriculaR dysfunction)155 au folosit etanercept, o proteină de fuziune TNFR2 solubilă, în timp ce ATTACH (Anti-gainstFages, insuficiență cardiacă) a folosit insuficiență cardiacă. un anticorp monoclonal himeric șoarece-uman care se leagă în mod specific și puternic de homotrimerul TNF solubil și îl neutralizează. Aceste studii clinice nu au reușit să demonstreze vreun rol benefic al inhibării TNF în insuficiența cardiacă. Explicațiile posibile includ dozarea inadecvată sau durata tratamentului, reglarea în sus a

TNF endogen (nemăsurată), redundanța altor citokine proinflamatorii în patogenia insuficienței cardiace și complexitatea semnalizării TNF, inclusiv efectele posibil opuse ale subtipurilor de receptor. În ceea ce privește acestea din urmă, strategia de tratament în aceste studii poate fi abrogat efecte benefice, precum și dăunătoare.

Insuficiență cardiacă și apoptoză

Spre deosebire de izbucnirea mare, dar scurtă a apoptozei în timpul infarctului miocardic, insuficiența cardiacă este caracterizată printr-un nivel modest, dar clar crescut, de apoptoză a miocitelor cardiace care poate persista luni de zile. Acest lucru este ilustrat de pacienții cu cardiomiopatie dilatată în stadiu terminal care prezintă rate de apoptoză a miocitelor cardiace de 0,08% până la 0,25% comparativ cu 0,001% până la 0,002% la control.157-159 Multe studii au evaluat rolul insuficienței cardiace a miocitelor în apoptoza miocitelor cardiace. Vom analiza mai multe care au fost deosebit de ilustrative pentru punctele cheie.

Deși în mod clar mai mari decât martorii, ratele modeste ale apoptozei în inimile care eșuează pun sub semnul întrebării rolul morții celulare în insuficiența cardiacă. Pe de altă parte, insuficiența cardiacă este un sindrom prelungit, deschizând posibilitatea ca chiar și niveluri moderat crescute de moarte celulară să poată duce la pierderi substanțiale de celule în timp. Pentru a rezolva această întrebare, șoarecii transgenici au fost creați cu expresia specifică cardiacă a unei alele caspazei 8 care prezintă niveluri scăzute de activare la momentul inițial (Figura 6-4).160 Acești șoareci dezvoltă o cardiomiopatie dilatată letală timp de 2 până la 6 luni. În contrast, șoarecii netransgenici și șoarecii care exprimă o caspază 8 moartă enzimatic la niveluri similare sunt normale. Șoarecii martor prezintă rate apoptotice de 0,001% până la 0,002%. În schimb, ratele de apoptoză a miocitelor cardiace la șoarecii care exprimă alela caspaza 8 activată au fost de 0,023% sau de zece ori mai mari. În special, aceste rate de apoptoză sunt de trei ori până la zece ori mai mici decât ratele la pacienții cu cardiomiopatie dilatată, așa cum s-a specificat anterior. Astfel, acest model transgenic ilustrează faptul că o rată modestă, deși crescută, de apoptoză a miocitelor cardiace este suficientă pentru a provoca o cardiomiopatie dilatată letală în timp. Pentru a testa dacă apoptoza miocitelor cardiace în acest model este legată cauzal de insuficiența cardiacă, un inhibitor de caspază a fost administrat cronic înainte de dezvoltarea cardiomiopatiei. Inhibitorul caspazei a scăzut apoptoza miocitelor cardiace (așa cum era de așteptat) și a atenuat semnificativ dezvoltarea dilatației și disfuncției ventriculare stângi în timp. Aceste date demonstrează o legătură cauzală între nivelurile modeste de apoptoză a miocitelor cardiace și insuficiența cardiacă.

În timp ce șoarecii transgenici cu caspaza 8 sunt informative în ceea ce privește una dintre cele mai critice întrebări, acest model de câștig de funcție este în cele din urmă artificial. În consecință, scopul următorului nivel de anchetă a fost de a evalua efectul inhibării apoptozei miocitelor cardiace în modelele de insuficiență cardiacă. Gaq transduce semnale hipertrofice de la receptorii AT1, endotelinei și a1-adrenergici. În consecință, supraexprimarea transgenică specifică cardiacă a Gaq are ca rezultat hipertrofie. Aceasta trece la insuficiență cardiacă însoțită de apoptoza miocitelor cardiace.161 În plus, o proporție mare de femele transgenice Gaq gestante mor din cauza cardiomiopatiei

fulminante însoțite de rate mari de apoptoză a miocitelor cardiace.162 Profilul transcripțional al inimii șoarecilor transgenici Gaq.

CH 6

WT Tg

WT Tg

FIGURA 6-4 Niveluri foarte scăzute de apoptoză a miocitelor cardiace sunt suficiente pentru a induce o cardiomiopatie letală, dilatată.160 Șoarecii cu supraexpresie transgenică specifică cardiacă a unei alele caspazei 8 modificate au prezentat niveluri cronice scăzute, dar anormale, de apoptoză a miocitelor cardiace, cardiomiopatie și moarte prematură. Proteina transgenică a constat din subunitățile catalitice p20 și p10 ale procaspazei umane 8 fuzionate cu un trimer al proteinei de legare FK (FKBP) și un semnal de miristoilare pentru a ținti proteina către membrana plasmatică. Nu

este prezentat aici: Administrarea ligandului dimeric FKBP, FK1012H2, declanșează dimerizarea forțată și activarea proteinei transgenei caspazei 8, ducând la distrugerea rapidă a inimii și moartea șoarecelui (vezi Figura 1 în Wencker160). Cu toate acestea, chiar și în absența FK1012H2, activarea cronică, la nivel scăzut, a proteinei transgenei caspazei 8 are ca rezultat niveluri modeste, dar anormale, de apoptoză a miocitelor cardiace, cardiomiopatie și moartea organismului pe parcursul a 6 luni. A, curba de supraviețuire Kaplan-Meier care arată o mortalitate crescută la șoarecii din linia 7 care exprimă transgena caspazei 8 la niveluri mai mari. În contrast, mortalitatea este normală la șoarecii din linia 169 care exprimă transgena caspazei 8 la niveluri inferioare și în linia C360A, care exprimă niveluri ridicate ale unui mutant al caspazei 8 inactiv catalitic. P <.0001 pentru linia 7 vs. tip sălbatic (WT), linia C360A sau linia 169. B și C, Ecocardiograme reprezentative și cuantificare care demonstrează dilatarea ventriculului stâng și scurtarea fracționată semnificativ scăzută în liniile 7 și 169. EDD, dimensiunea diastolică a ventriculului stâng; FS, scurtare fracționată. *P <.01, **P <.001. D, Hemodinamica ventriculară stângă care arată că transgenicii de linie 7 prezintă o presiune ventriculară finală diastolică crescută (LVEDP) și o scădere a +dP/dt și -dP/dt la momentul inițial (-) și ca răspuns la izoproterenol (+). *P <.02, **P <.002. Colorația cu E, H ematoxilină și eozină a secțiunilor coronale ale inimii (bar 1 mm) și colorația tricrom Masson în cutii (bar 25 gm) ilustrează cardiomegalia și, respectiv, fibroza în inimile transgenice. F, Creșterea apoptozei miocitelor cardiace la șoarecii transgenici cu caspaza 8. Panouri din stânga: colorare dublă pentru TUNEL (verde) și desmin (roșu, pentru a identifica miocite) în inimile de WT și linia transgenică 7 (bar 10 gm). Panoul din dreapta: Cuantificarea miocitelor cardiace pozitive pentru TUNEL la 105 nuclei la șoareci WT, linia transgenică 7 și C360A. *P <.002, **P <.0003. Rețineți că ratele de apoptoză a miocitelor cardiace de până la 23 la 105 (comparativ cu 1 la 2 la 105 în WT) au fost suficiente pentru a genera o cardiomiopatie letală, dilatată. (Reprodus cu permisiunea de la Wencker D, Chandra M, Nguyen K, et al. A mechanistic role for cardiac myocyte apoptosis in heart failure. J Clin Invest 2003;111(10):1497-1504.)

a dezvăluit inducția în expresia Nix/Bnip3L (Nip3 [19 kDa interacting protein-3]-like protein X/Bcl-2/adenovirus E1B), o proteină asemănătoare numai BH3.145 Expresia transgenică a Nix/Bnip3L la șoareci este însoțită de o expresie dramatică a transgenicului cardiac și de un contrast dramatic al miotogenicului cardiac. sNix, o variantă dominantă de îmbinare negativă a Nix/Bnip3L, atenuează apoptoza miocitelor cardiace, disfuncția cardiacă și mortalitatea în cardiomiopatia peripartum a șoarecilor transgenici Gaq.145 În mod similar, inhibarea caspazei salvează transcripția peripartum Gaq, la supraexprimarea cardiomiopatiei Gaq, la supraexprimarea activării Thuqs.163 Expresia Nix/Bnip3L, care declanșează apoptoza. Din perspectiva patogenezei insuficienței cardiace, cea mai

importantă concluzie din aceste experimente este că apoptoza miocitelor cardiace este o componentă critică a insuficienței cardiace.

Următorul set de experimente examinează rolul apoptozei miocitelor cardiace în remodelarea postinfarct (Figura 6-5). Bnip3 (Bcl-2/adenovirus E1B 19 kDa interacting protein 3) este o proteină asemănătoare numai BH3 care este indusă în miocitele cardiace de hipoxie și insuficiență cardiacă. Knockout-ul generalizat al Bnip3 la mouse nu afectează dimensiunea infarctului ca răspuns la I/R, poate pentru că fereastra de timp pentru inducerea hipoxică este prea îngustă. Spre deosebire de aceasta, deleția Bnip3 atenuează apoptoza miocitelor cardiace în periinfarct și miocardul de la distanță și diminuează remodelarea postinfarct și disfuncția cardiacă.164 Transducția virală a antiapoptoticului Bcl-2 în miocardul de iepure duce la constatări similare.165 Aceste date indică un rol important în remodelarea cardiacă post-infarct.

Mecanismele endogene de supraviețuire funcționează adesea pentru a ajuta celulele să reziste stimulilor stresanți. Dacă stimulii sunt prea nocivi sau prelungiți, mecanismul de supraviețuire endogen este adesea inactivat, permițând celulei să moară. Miocitele cardiace sunt supuse unui stres biomecanic continuu. Următorul set de experimente sugerează că calea gp130 poate oferi un mecanism de supraviețuire care permite miocitelor cardiace să reziste nu numai stresului bazal, ci și biomecanic crescut.

stres în timpul suprasolicitarii hemodinamice. gp130 este o subunitate a receptorilor care leagă mai multe citokine pentru supraviețuire din familia IL-6, inclusiv cardiotrofina-1 (care mediază hipertrofia cardiacă), LIF (factor inhibitor de leucemie), IL-6 și oncostatina M. Deleția specifică cardiacă a gp130 la șoarece nu are ca rezultat anomalii cardiace inițiale. Impunerea supraîncărcării hemodinamice din constricția aortică transversală precipită totuși apoptoza miocitelor cardiace masive și cardiomiopatia fulminantă.126 Absența gp130 abrogă fosforilarea indusă de supraîncărcare hemodinamică a STAT3 (transductor de semnal și activator al transcripției 3), care, la rândul său, previne activarea antipoptotică a transcripției Bx. Aceste rezultate sugerează că calea gp130 oferă un mecanism de supraviețuire endogen care suprimă apoptoza miocitelor cardiace induse de supraîncărcare hemodinamică și insuficiența cardiacă.

Insuficiență cardiacă și necroză

Ratele de necroză sunt crescute în insuficiența cardiacă umană.119-120 Recunoașterea recentă că necroza poate fi reglată și că necroza reglată este esențială pentru afectarea miocardică în timpul I/R a sugerat posibilitatea ca necroza să fie, de asemenea, importantă pentru patogeneza insuficienței cardiace.6-9-74 De notat, această idee a fost sugerată anterior. eșec, acest proces de moarte a fost inhibat genetic (Figura 6-6). Pentru aceste experimente, a fost creat un nou model în care supraîncărcarea Ca2+ din supraexprimarea transgenică a subunității p2a a canalului Ca2+ de tip L declanșează necroza progresivă a miocitelor cardiace, insuficiența cardiacă și mortalitatea.13 Aceste anomalii au fost atenuate prin deleția ciclofilinei D, care abrogă necroza. Interesant, supraexprimarea Bcl-2 antiapoptotic nu a avut niciun efect asupra acestui fenotip. Deleția ciclofilinei D a redus, de

asemenea, insuficiența cardiacă într-un model de cardiomiopatie indusă de doxorubicină. Aceste date oferă dovada inițială a conceptului că necroza miocitelor cardiace joacă un rol crucial în patogeneza insuficienței cardiace. Va fi important să retestăm această ipoteză în modele suplimentare relevante clinic de insuficiență cardiacă, cum ar fi cele rezultate din suprasolicitarea hemodinamică și infarctul miocardic.

Insuficiență cardiacă și autofagie

Ratele morții celulelor autofagice ale miocitelor cardiace, determinate prin microscopie electronică, au fost raportate a fi crescute în insuficiența cardiacă umană.119,120,166 Experimentele au evaluat rolul autofagiei, dar nu al morții celulelor autofagice per se, în insuficiența cardiacă. În primul set de studii, autofagia a fost inhibată în inimile șoarecilor adulți prin deleția specifică cardiacă a Atg5.167 Pierderea autofagiei în starea de bază a precipitat insuficiența cardiacă severă însoțită de abundența crescută de proteine ubiquitinate și apoptoza miocitelor cardiace, aceasta din urmă posibil din cauza stresului proteotoxic ER. În schimb, când Atg5 a fost șters în ziua embrionară 8.0, nu au fost evidente nicio anomalie la naștere, probabil din cauza compensației. Când aceste animale au fost stresate cu constricție aortică transversală, totuși, șoarecii lipsiți de Atg5 au intrat în insuficiență cardiacă, în timp ce

CH 6

DTG

Ppif -/- DTG

15

HW/BW (mg/g)

10-

5-

DTG Ppif-/- DTG

Ppif/-

0

Ppif

DTG Ppif--

Con

DTG

Zona albastra (%)

10-

5-

0 Con DTG Ppif-/ DTG e Ppif-/-

Supraviețuire (%)

14

:8)

7

Zile

35

Potențial de testare (mV)

-80-60-40-20 0 20 40 60 80

5

10

5

0

—DTG Pf

•DTG

FIGURA 6-6 Pierderea ciclofilinei D salvează cardiomiopatia la șoarecii transgenici cu supraîncărcare cu Ca2+. 13 Au fost generați șoareci transgenici cu supraexpresie specifică cardiacă, inductibilă a subunității ^2a a canalului Ca2+ de tip L (LTCC), rezultând curenți de Ca2+ îmbunătățiți în miopatia cardiacă și cardiopatia cardiacă, necroza cardiacă și cardiopatia. Această figură arată că ștergerea simultană a ciclofilinei D, care reglează deschiderea MPTP, salvează în mod semnificativ această cardiomiopatie. Necroza este considerată în mod normal ca un mecanism de moarte ischemică. Importanța acestei lucrări este că implică necroza ca mecanism al insuficienței cardiace. Deși modelul folosit este artificial, lucrarea sugerează, de asemenea, că necroza poate juca un rol în cardiomiopatia indusă de doxorubicină. În această figură, DTG (dublu transgenic) desemnează șoareci care supraexprimă subunitatea ^a a LTCC în miocitele cardiace în absența doxiciclinei. (Notă: doxiciclina este absentă în experimentele descrise aici.) Gena care codifică ciclofilina D se numește ppif, iar ppif-/- denotă un knockout al ambelor alele ale acestei gene. A, Morfologia brută a inimii de la un șoarece DTG și un șoarece DTG lipsit de ppif. Observați scăderea dimensiunii inimii DTG, ppf-/-. B, Greutatea inimii normalizată la măsurătorile greutății corporale, care arată că ștergerea ppif scade hipertrofia inimilor DTG. C, Măsurători ecocardiografice ale scurtării fracționale care arată că ștergerea ppif la șoarecii DTG are tendința de conservare a funcției (nu este semnificativă). D și E, colorarea tricrom Masson a secțiunilor cardiace care arată o fibroză crescută în DTG și salvată prin ștergerea ppif. F, Medicamentul izoproterenol face sinergie cu supraexpresia transgenică ^a pentru a provoca supraîncărcare cu Ca2+. În consecință, mortalitatea a fost înregistrată în timpul unei perfuzii de 14 zile de izoproterenol. Mortalitatea șoarecilor DTG a crescut semnificativ. În schimb, ștergerea ppif în contextul DTG a dus la mortalitate zero. G, Acesta este un panou de control care arată că ștergerea ppif nu afectează curenții de Ca2+ la potențiale de testare diferite. *P <.05 versus control; #P <.05 față de DTG. (Reprodus cu permisiunea de la Nakayama H, Chen X, Baines CP, et al. Ca2+ - and mitocondrial-dependent cardiomyocyte necrosis as a primary mediator of heart failure.J Clin Invest 2007;117(9):2431-2444).

șoarecii de tip sălbatic nu.167 De remarcat, ambele genotipuri au prezentat grade similare de hipertrofie cardiacă. Aceste date sugerează că (1) nivelurile bazale de autofagie sunt critice pentru menținerea structurii, funcției și supraviețuirii normale a miocitelor cardiace și (2) autofagia este necesară în timpul supraîncărcării hemodinamice pentru a evita tranziția la insuficiență cardiacă. Luate împreună, acest set de experimente sugerează că autofagia este un mecanism compensator în insuficiența cardiacă.

Rolul autofagiei în insuficiența cardiacă indusă de supraîncărcare hemodinamică a fost de asemenea evaluat prin utilizarea șoarecilor Beclin-1+/- pentru a inhiba autofagia.168 Când sunt supuși constricției aortice transversale, șoarecii Beclin-1+/- prezintă autofagie redusă, remodelare cardiacă patologică și disfuncție cardiacă în comparație cu șoarecii de tip sălbatic. Totuși, gradul de hipertrofie a fost similar cu cel al șoarecilor de tip sălbatic. În schimb, supraexprimarea transgenică a Beclin-1 a crescut autofagia și remodelarea patologică ca răspuns la constricția aortică transversală. Aceste date sugerează că autofagia joacă un rol patologic în insuficiența cardiacă din cauza supraîncărcării hemodinamice.

Studiile Atg5-/- și Beclin-1+/- au dat concluzii opuse cu privire la rolul autofagiei în insuficiența cardiacă indusă de supraîncărcare hemodinamică. Deși o explicație nu este evidentă, există diferențe între studii. În primul rând, manipulările genetice diferă. În al doilea rând, gradul de inhibare a autofagiei diferă prin faptul că ambele alele au fost inactivate în cazul Atg5, în timp ce doar o singură alelă Beclin-1 a fost inactivată. În al treilea rând, modelul de constricție aortică transversală a fost probabil mai sever în studiul Beclin-1+/-. Deși este dificil de știut cum aceste diferențe pot explica concluziile opuse, o posibilitate este că autofagia este protectoare la începutul procesului bolii și patologică mai târziu. Dacă șoarecii din studiul Beclin-1+/- se aflau într-o etapă ulterioară a bolii, poate că inhibarea autofagiei în acest stadiu ar dezvălui un rol patologic. Sunt necesare lucrări suplimentare pentru a explora aceste și alte posibilități.

Rolul autofagiei a fost de asemenea examinat într-un model de cardiomiopatie legată de desmină (șoarecii transgenici care exprimă mutația R120G a cristalinei aB).169 Inhibarea autofagiei prin ștergerea unei alele a beclin-1 a crescut proteinele și agregatele poliubiquitinate, fibroză, insuficiență cardiacă, disfuncție și mortalitate cardiacă. Astfel, autofagia joacă o funcție adaptativă/protectoare în acest model de cardiomiopatie legată de desmină.

Cele două studii anterioare, ambele folosind șoareci Beclin-1 +/-, concluzionează că autofagia joacă roluri opuse în insuficiența cardiacă indusă de supraîncărcare hemodinamică față de cardiomiopatia legată de desmină. În timp ce gena manipulată și dozajul genei sunt identice, studiile diferă semnificativ în ceea ce privește stimulul pentru insuficiența cardiacă. Stimulul cheie în cardiomiopatia legată de desmină este proteotoxicitatea, care va induce

Stresul ER și posibil moartea celulară. Este de așteptat ca autofagia să atenueze stresul proteotoxic, în concordanță cu rolul adaptativ raportat anterior. Supraîncărcarea hemodinamică, pe de altă parte, implică o serie de stimuli mecanici și umorali, stres oxidativ și anomalii ale energiei miocardice. Mulți dintre acești stimuli pot interacționa cu căile autofagiei, deși este dificil de prezis care ar domina. Eforturile viitoare de a delimita modul în care diverșii stimuli componente au impact diferențiat asupra autofagiei vor oferi informații despre rolurile autofagiei în insuficiența cardiacă de diferite cauze.

După cum sa menționat anterior, o avertizare importantă cu privire la studiile menționate anterior este că autofagia, nu moartea celulelor autofagice, a fost perturbată, măsurată și corelată cu o citire în aval. Astfel, singura concluzie care poate fi trasă în acest moment se referă la efectele modificărilor autofagiei în sine - nu moartea celulelor autofagice - asupra insuficienței cardiace.

MOARTEA CELULUI ÎN BOLILE DE INIMA: IMAGINEA DE MARE

Apoptoza, necroza și moartea celulelor autofagice au loc în timpul infarctului miocardic și insuficienței cardiace și au impact asupra patogenezei în modurile discutate anterior. În ciuda acestui fapt, se știe puțin despre contribuțiile relative ale fiecărui tip de moarte celulară la oricare dintre sindrome. O hartă temporală și spațială a numărului de decese celulare atribuibile fiecărui program de deces este necesară pentru fiecare sindrom. Aceste informații nu au fost însă ușor de obținut, din cauza unor probleme tehnice și conceptuale.

Problemele tehnice au de-a face cu markerii moleculari utilizați pentru a identifica diferitele forme de moarte celulară. Deși există markeri rezonabili pentru apoptoză, există mult mai puțini pentru necroză, mai ales atunci când se evaluează țesuturile intacte. Mai mult, așa cum sa discutat anterior, markerii pentru moartea celulelor autofagice (spre deosebire de autofagie) lipsesc. În plus, utilitatea oricărui marker este limitată de fereastra sa temporală de sensibilitate, a cărei complexitate este mărită atunci când se încearcă utilizarea markerilor pentru a cuantifica mai multe forme de moarte celulară. Deși necesită muncă intensivă, microscopia electronică poate detecta simultan apoptoza, necroza și, probabil, moartea celulelor autofagice și, prin urmare, poate aborda unele dintre aceste preocupări.

Problema conceptuală are de-a face cu posibilitatea menționată mai sus ca diferite forme de moarte celulară să fie legate. Trebuie subliniat că aceasta este doar o considerație teoretică în prezent. Discuțiile între căile paralele ale morții au fost deja demonstrate. Dacă programele de deces sunt, de asemenea, legate (de exemplu, în serie), celulele moarte pot prezenta morfologii hibride și markeri. Aceste probleme vor necesita reexaminare până la o mai bună înțelegere a relațiilor dintre programele de deces (vezi Whelan97 pentru o discuție mai detaliată).

Lăsând la o parte aceste găuri în cunoștințe, vom lua în considerare cea mai bună evaluare actuală cu privire la tipurile de moarte celulară care apar în timpul infarctului miocardic și insuficienței cardiace. Miocitele din zona infarctului par să moară atât prin necroză, cât și prin apoptoză în timpul infarctului miocardic (fie că infarctul este indus de I/R sau de

ocluzie coronariană permanentă).100-101 În cazul I/R, manipulările care scad fie necroza, fie apoptoza reduc dimensiunea infarctului, în concordanță cu noțiunea că atât generarea necrozei apoptoase contribuie la generarea necrozei. Autofagia apare, de asemenea, în timpul infarctului miocardic,103,104, dar după cum sa discutat anterior, rolul ei în afectarea miocardică pare să varieze. Poate fi protector în ocluzia coronariană permanentă și poate dăunătoare în I/R, deși acest rezultat rămâne controversat.

Miocitele cardiace mor prin apoptoză și necroză în timpul insuficienței cardiace, iar manipularea genetică a fiecăruia dintre aceste programe de deces poate limita remodelarea patologică și deteriorarea funcției cardiace. În acest moment, a fost studiată apoptoza

într-o varietate mai mare de modele decât are necroza. Astfel, 99 importanța necrozei în insuficiența cardiacă rămâne de stabilit. Rezultatele sunt în prezent neconcludente în ceea ce privește rolul I al autofagiei în insuficiența cardiacă.

TRADUCERE ÎN TERAPEUTICĂ CAP 6

Lucrările pe modele de rozătoare au oferit dovezi puternice că moartea miocitelor cardiace este un mecanism critic în patogeneza insuficienței cardiace. Dacă aceste concluzii se traduc la oameni, rămâne de evaluat. În plus, este crucial să rețineți că moartea miocitelor cardiace nu este singurul factor important în insuficiența cardiacă. Într-adevăr, disfuncția miocitelor cardiace individuale, care rezultă din mecanisme care vor fi discutate în altă parte în acest volum, sunt, de asemenea, factori importanți. Cu toate acestea, a existat un interes intens în conceperea unor modalități de inhibare a morții miocitelor cardiace, deoarece moartea celulelor este ireversibilă odată finalizată. Având în vedere existența unui corp substanțial de informații privind apoptoza și un început promițător al înțelegerii necrozei, este tentant să se ia în considerare posibilitatea unor terapii noi pentru insuficiență cardiacă îndreptate spre inhibarea morții miocitelor cardiace. De fapt, unele terapii actuale (blocantele P1AR, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei II și blocanții receptorilor angiotensinei II de tip 1) inhibă apoptoza miocitelor, deși importanța acestui efect antiapoptotic în acțiunile lor generale nu este clară.

Multiplii agenți antiapoptotici și antinecrotici au fost testați pentru abilitățile lor de a inhiba moartea miocitelor cardiace la modelele de rozătoare de I/R. Moleculele mici promițătoare includ inhibitori de policaspază, UCF-101 (inhibă activitatea serin protează a Omi/HtrA2), ciclosporina A (inhibă deschiderea MPTP) și necrostatina-1 (inhibă activitatea kinazei RIP1). Am analizat recent aceste97 și alte2 terapii potențiale. Spre deosebire de I/R, a existat o evaluare minimă a inhibitorilor morții celulare în modelele de insuficiență cardiacă. O excepție este că inhibarea caspazei s-a dovedit că îmbunătățește funcția cardiacă și/sau mortalitatea în modelul de insuficiență cardiacă transgenică cu caspaza 8160 și modelul de cardiomiopatie transgenică peripartum Gaq,163 discutat anterior.

Dincolo de întrebarea care terapie specifică împotriva morții celulare poate funcționa, este problema mai mare a siguranței. Spre deosebire de ischemia-reperfuzie, unde se poate imagina inhibarea morții celulare timp de 8 până la 24 de ore, inhibarea morții celulare ca

tratament pentru insuficiența cardiacă ar putea fi cronică. Dacă este administrat sistemic, cancerul ar fi o complicație probabilă, pe care unii pacienți ar putea considera inacceptabilă. Pe de altă parte, insuficiența cardiacă avansată este o boală letală cu opțiuni limitate de tratament pentru majoritatea. Dacă a existat o terapie eficientă împotriva morții celulare pentru insuficiența cardiacă, un pacient informat cu insuficiență cardiacă avansată poate considera că riscul de cancer este acceptabil, la fel cum un pacient tratat cu anumiți agenți chimioterapeutici acceptă riscul de cardiomiopatie.

Această discuție duce la o luare în considerare dacă terapia anti-moarte celulară ar putea fi administrată local la inimă, unde sperăm să elimine sau să minimizeze riscul de cancer. Există cel puțin două abordări evidente. Prima este terapia genică cardiacă. Având în vedere natura cronică a insuficienței cardiace, acesta poate fi unul dintre puținele cazuri în care există timp suficient pentru a contempla această abordare. În timp ce o discuție a detaliilor tehnice depășește scopul acestui capitol, se presupune că gena de interes ar fi condusă de un promotor specific miocitelor cardiace și de secvențe amplificatoare (de exemplu, promotorul lanțului greu al miozinei cardiace). Cu terapia genică, repertoriul abordărilor anti-moarte celulară ar fi extins la molecule mari. De exemplu, se poate folosi Bcl-2 (sau un mutant stabil al Bcl-2). Desigur, această abordare poate implica în continuare diverse probleme care au afectat terapia genică până în prezent, inclusiv livrarea vectorului, eficiența transducției, durata exprimării, siguranța vectorului,

100 și gena exprimată. O a doua abordare locală ar putea fi bazată pe știința materialelor/nanotehnologie. Acest lucru ar implica desfășurarea pe termen lung a unor molecule mici sau vectori virali în miocard. Este nevoie de o gândire suplimentară dacă terapia anti-moarte celulară va deveni o realitate pentru insuficiența cardiacă.

CH 6

REZUMAT

Insuficiența cardiacă este însoțită de niveluri scăzute cronice ale morții miocitelor cardiace, care sunt de 10 ori până la 100 de ori mai mari decât cele observate la inimile care nu suferă. Miocitele cardiace mor prin apoptoză, necroză și poate moartea celulelor autofagice. Inhibarea apoptozei sau a necrozei la modelele de rozătoare diminuează remodelarea cardiacă patologică, disfuncția cardiacă și, în unele cazuri, mortalitatea. Recunoașterea faptului că o mare parte din moartea miocitelor cardiace (apoptoză și necroză) este mediată activ ridică întrebarea dacă ar putea fi dezvoltate terapii anti-moarte celulară pentru insuficiența cardiacă umană.

MULȚUMIRI

Mulțumim lui Gerald Dorn și Jeffery Molkentin pentru utilizarea cifrelor publicate. Mulțumim lui Vladimir Kaplinskiy pentru lectura critică a manuscrisului. RNK a fost susținută de subvenții NIH R01HL60665, P01HL078825 și P60DK020541, un grant de inițiativă pentru celule stem din statul New York, Catedra Dr. Gerald și Myra Dorros în boli

cardiovasculare și Fundația David Himelberg. Suntem foarte recunoscători pentru sprijinul generos al Institutului de Cercetare Cardiovasculară a Familiei Wilf.

REFERINȚE

Mudd, JO și Kass, DA (2008). Abordarea insuficienței cardiace în secolul XXI. Nature, 451(7181), 919-928.

Foo, RS, Mani, K. și Kitsis, RN (2005). Moartea naște insuficiență în inimă. J Clin Invest, 115(3), 565-571.

Kubo, H., Jaleel, N., Kumarapeli, A., et al. (2008). Creșterea progenitoarelor miocitelor cardiace în inimile umane defectuoase. Circulation, 118(6), 649-657.

Bersell, K., Arab, S., Haring, B., et al. (2009). Semnalizarea Neuregulin1/ErbB4 induce proliferarea cardiomiocitelor și repararea leziunilor cardiace. Cell, 138(2), 257-270.

Ellis, HM, & Horvitz, HR (1986). Controlul genetic al morții celulare programate la nematodul C. elegans. Cell, 44(6), 817-829.

Holler, N., Zaru, R., Micheau, O., et al. (2000). Fas declanșează o cale alternativă de moarte celulară independentă de caspază-8, folosind kinaza RIP ca moleculă efectoră. Nat Immunol, 1(6), 489-495.

Baines, CP, Kaiser, RA, Purcell, NH, et al. (2005). Pierderea ciclofilinei D dezvăluie un rol critic pentru tranziția permeabilității mitocondriale în moartea celulelor. Nature, 434(7033), 658-662.

Nakagawa, T., Shimizu, S., Watanabe, T., și colab. (2005). Tranziția permeabilității mitocondriale dependentă de ciclofilina D reglează o anumită moarte celulară necrotică, dar nu apoptotică. Nature, 434(7033), 652-658.

Schinzel, AC, Takeuchi, O., Huang, Z., et al. (2005). Ciclofilina D este o componentă a tranziției permeabilității mitocondriale și mediază moartea celulelor neuronale după ischemia cerebrală focală. Proc Natl Acad Sci USA, 102(34), 12005-12010.

Mizushima, N., Levine, B., Cuervo, AM, et al. (2008). Autofagia luptă împotriva bolilor prin autodigestia celulară. Nature, 451(7182), 1069-1075.

Yoshida, H., Kong, YY, Yoshida, R., și colab. (1998). Apaf1 este necesar pentru căile mitocondriale de apoptoză și dezvoltarea creierului. Cell, 94(6), 739-750.

Berry, DL și Baehrecke, EH (2007). Oprirea creșterii și autofagia sunt necesare pentru degradarea celulelor glandelor salivare la Drosophila. Cell, 131(6), 1137-1148.

Nakayama, H., Chen, X., Baines, CP, et al. (2007). Ca2+/- și necroza cardiomiocitară dependentă de mitocondrii ca mediator primar al insuficienței cardiace. J Clin Invest, 117(9), 2431-2444.

Oltersdorf, T., Elmore, SW, Shoemaker, AR, și colab. (2005). Un inhibitor al proteinelor familiei Bcl-2 induce regresia tumorilor solide. Nature, 435(7042), 677-681.

Kerr, JF, Wyllie, AH și Currie, AR (1972). Apoptoza: un fenomen biologic de bază cu implicații ample în cinetica țesuturilor. Br J Cancer, 26(4), 239-257.

Pop, C. și Salvesen, GS (2009). Caspaze umane: activare, specificitate și reglare. J Biol Chem, 284(33), 21777-21781.

Boatright, KM, Renatus, M., Scott, FL, et al. (2003). Un model unificat pentru activarea caspazei apicale. Mol Cell, 11(2), 529-541.

Chai, J., Wu, Q., Shiozaki, E., și colab. (2001). Structura cristalină a unui zimogen procaspază-7: mecanisme de activare și de legare la substrat. Cell, 107(3), 399-407.

Cardone, MH, Salvesen, GS, Widmann, C., și colab. (1997). Reglarea anoikisului: activarea MEKK-1 necesită scindarea de către caspaze. Cell, 90(2), 315-323.

Li, H., Zhu, H., Xu, CJ, și colab. (1998). Scindarea BID de către caspaza 8 mediază deteriorarea mitocondrială în calea Fas de apoptoză. Cell, 94(4), 491-501.

Peter, ME și Krammer, PH (2003). CD95(APO-1/Fas) DISC și nu numai. Cell Death Differ, 10(1), 26-35.

Kischkel, FC, Hellbardt, S., Behrmann, I., et al. (1995). Proteinele asociate APO-1 (Fas/CD95) dependente de citotoxicitate formează un complex de semnalizare care induce moartea (DISC) cu receptorul. EMBO J, 14(22), 5579-5588.

Park, HH, Lo, YC, Lin, SC, și colab. (2007). Superfamilie domeniul morții în semnalizarea intracelulară a apoptozei și a inflamației. Annu Rev Immunol, 25, 561-586.

Scaffidi, C., Schmitz, I., Zha, J., et al. (1999). Modularea diferențială a sensibilității la apoptoză în celulele CD95 de tip I și tip II. J Biol Chem, 274(32), 22532-22538.

Liu, X., Kim, CN, Yang, J., și colab. (1996). Inducerea programului apoptotic în extracte fără celule: cerințe pentru dATP și citocrom c. Cell, 86(1), 147-157.

Kluck, RM, Bossy-Wetzel, E., Green, DR, et al. (1997). Eliberarea citocromului c din mitocondrii: un loc primar pentru reglarea Bcl-2 a apoptozei. Science, 275(5303), 1132-1136.

Nguyen, M., Breckenridge, DG, Ducret, A., et al. (2000). BAP31 rezistent la caspază inhibă fragmentarea membranei apoptotice mediată de fas și eliberarea citocromului c din mitocondrii. Mol Cell Biol, 20(18), 6731-6740.

Scorrano, L., Oakes, SA, Opferman, JT, et al. (2003). Reglarea BAX și BAK a reticulului endoplasmatic Ca2+: un punct de control pentru apoptoză. Science, 300(5616), 135-139.

Li, P., Nijhawan, D., Budihardjo, I., et al. (1997). Formarea dependentă de citocromul c și dATP a complexului Apaf-1/caspază-9 inițiază o cascadă de protează apoptotică. Cell, 91(4), 479-489.

Acehan, D., Jiang, X., Morgan, DG și colab. (2002). Structura tridimensională a apoptozomului: implicații pentru asamblare, legarea procaspazei-9 și activare. Mol Cell, 9(2), 423-432.

Du, C., Fang, M., Li, Y., și colab. (2000). Smac, o proteină mitocondrială care promovează activarea caspazei dependente de citocrom c prin eliminarea inhibării IAP. Cell, 102(1), 33-42.

Verhagen, AM, Ekert, PG, Pakusch, M., și colab. (2000). Identificarea DIABLO, o proteină de mamifer care promovează apoptoza prin legarea și antagonizarea proteinelor IAP. Cell, 102(1), 43-53.

Faccio, L., Fusco, C., Chen, A., et al. (2000). Caracterizarea unei noi serin proteaze umane care are omologie extinsă cu endoproteaza HtrA de șoc termic bacterian și este reglată de ischemia renală. J Biol Chem, 275(4), 2581-2588.

Suzuki, Y., Imai, Y., Nakayama, H., et al. (2001). O serin protează, HtrA2, este eliberată din mitocondrii și interacționează cu XIAP, inducând moartea celulei. Mol Cell, 8(3), 613-621.

Kharbanda, S., Pandey, P., Schofield, L., et al. (1997). Rolul Bcl-xL ca inhibitor al acumulării de citocrom C citosol în apoptoza indusă de deteriorarea ADN-ului. Proc Natl Acad Sci USA, 94(13), 6939-6942.

Youle, RJ și Strasser, A. (2008). Familia de proteine BCL-2: activități opuse care mediază moartea celulară. Nat Rev Mol Cell Biol, 9(1), 47-59.

Nechushtan, A., Smith, CL, Hsu, YT, et al. (1999). Conformația Bax C-terminal reglează localizarea subcelulară și moartea celulei. EMBO J, 18(9), 2330-2341.

Suzuki, M., Youle, RJ și Tjandra, N. (2000). Structura lui Bax: coreglarea formării dimerilor și localizarea intracelulară. Cell, 103(4), 645-654.

Gavathiotis, E., Suzuki, M., Davis, ML, et al. (2008). Activarea BAX este inițiată la un nou loc de interacțiune. Nature, 455(7216), 1076-1081.

Cheng, EH, Sheiko, TV, Fisher, JK și colab. (2003). VDAC2 inhibă activarea BAK și apoptoza mitocondrială. Science, 301(5632), 513-517.

Leu, JI, Dumont, P., Hafey, M., et al. (2004). P53 mitocondrial activează Bak și provoacă perturbarea unui complex Bak-Mcl1. Nat Cell Biol, 6(5), 443-450.

Wei, MC, Zong, WX, Cheng, EH și colab. (2001). BAX și BAK proapoptotice: o poartă de intrare necesară către disfuncția mitocondrială și moarte. Science, 292(5517), 727-730.

Hochhauser, E., Cheporko, Y., Yasovich, N., și colab. (2007). Deficitul de Bax reduce dimensiunea infarctului și îmbunătățește funcția pe termen lung după infarctul miocardic. Cell Biochem Biophys, 47(1), 11-20.

Kim, H., Rafiuddin-Shah, M., Tu, HC, et al. (2006). Reglarea ierarhică a apoptozei dependente de mitocondrii de către subfamiliile BCL-2. Nat Cell Biol, 8(12), 1348-1358.

Willis, SN, Fletcher, JI, Kaufmann, T., și colab. (2007). Apoptoza a început atunci când liganzii BH3 angajează mai mulți omologi Bcl-2, nu Bax sau Bak. Science, 315(5813), 856-859.

Antonsson, B., Montessuit, S., Sanchez, B., et al. (2001). Bax este prezent ca un oligomer/complex cu greutate moleculară mare în membrana mitocondrială a celulelor apoptotice. J Biol Chem, 276(15), 11615-11623.

Mihailov, V., Mikhailova, M., Degenhardt, K. și colab. (2003). Asocierea homo-oligomerilor Bax și Bak din mitocondrii. Cerința Bax pentru reorganizarea Bak și eliberarea citocromului c. J Biol Chem, 278(7), 5367-5376.

Wei, MC, Lindsten, T., Mootha, VK, et al. (2000). tBID, un ligand de moarte vizat de membrană, oligomerizează BAK pentru a elibera citocromul c. Genes Dev, 14(16), 2060-2071.

Antignani, A., & Youle, RJ (2006). Cum duc Bax și Bak la permeabilizarea membranei mitocondriale exterioare? Curr Opin Cell Biol, 18(6), 685-689.

Scorrano, L., Ashiya, M., Buttle, K., și colab. (2002). O cale distinctă remodelează cresta mitocondrială și mobilizează citocromul c în timpul apoptozei. Dev Cell, 2(1), 55-67.

Susin, SA, Lorenzo, HK, Zamzami, N., et al. (1999). Caracterizarea moleculară a factorului de inducere a apoptozei mitocondriale. Nature, 397(6718), 441-446.

Li, LY, Luo, X. și Wang, X. (2001). Endonucleaza G este o DNază apoptotică atunci când este eliberată din mitocondrii. Nature, 412(6842), 95-99.

Arnoult, D., Gaume, B., Karbowski, M., et al. (2003). Eliberarea mitocondrială a AIF și EndoG necesită activarea caspazei în aval de permeabilizarea mediată de Bax/Bak. EMBO J, 22(17), 4385-4399.

Lakhani, SA, Masud, A., Kuida, K., et al. (2006). Caspazele 3 și 7: mediatori cheie ai evenimentelor mitocondriale de apoptoză. Science, 311(5762), 847-851.

Zhang, K. și Kaufman, RJ (2008). De la stresul reticulului endoplasmatic la răspunsul inflamator. Nature, 454(7203), 455-462.

Breckenridge, DG, Nguyen, M., Kuppig, S., et al. (2002). Izoforma procaspaza-8, procaspaza-8L, a fost recrutată în complexul BAP31 de la reticulul endoplasmatic. Proc Natl Acad Sci USA, 99(7), 4331-4336.

Chen, LH, Jiang, CC, Watts, R., și colab. (2008). Inhibarea apoptozei indusă de stresul reticulului endoplasmatic a celulelor melanomului de către proteina ARC. Cancer Res, 98(3), 834-842.

Nakagawa, T., Zhu, H., Morishima, N., și colab. (2000). Caspaza-12 mediază apoptoza specifică reticulului endoplasmatic și citotoxicitatea de către beta-amiloid. Nature, 403(6765), 98-103.

Saleh, M., Mathison, JC, Wolinski, MK, et al. (2006). Clearance-ul bacterian îmbunătățit și rezistența la sepsis la șoarecii cu deficiență de caspază-12. Nature, 440(7087), 1064-1068.

Saleh, M., Vaillancourt, JP, Graham, RK, et al. (2004). Modularea diferențială a răspunsului la endotoxine de către polimorfismele caspazei-12 umane. Nature, 429 (6987), 75-79.

Peter, ME (2004). Reversul lui FLIP. Biochem J, 382 (pt 2), e1-e3.

Riedl, SJ, Renatus, M., Schwarzenbacher, R., et al. (2001). Baza structurală pentru inhibarea caspazei-3 de către XIAP. Cell, 104(5), 791-800.

Huang, Y., Park, YC, Rich, RL și colab. (2001). Baza structurală a inhibării caspazei de către XIAP: roluri diferențiate ale linkerului față de domeniul BIR. Cell, 104(5), 781-790.

Shiozaki, EN, Chai, J., Rigotti, DJ, et al. (2003). Mecanismul de inhibare mediată de XIAP a caspazei-9. Mol Cell, 11(2), 519-527.

Suzuki, Y., Nakabayashi, Y., & Takahashi, R. (2001). Activitatea ubiquitin-protein ligazei a inhibitorului X-linkat al proteinei apoptozei promovează degradarea proteazomală a caspazei-3 și sporește efectul său anti-apoptotic în moartea celulară indusă de Fas. Proc Natl Acad Sci USA, 98(15), 8662-8667.

Yang, Y., Fang, S., Jensen, JP, și colab. (2000). Activitatea proteinei ligazei ubiquitin a IAP-urilor și degradarea lor în proteazomi ca răspuns la stimuli apoptotici. Science, 288(5467), 874-877.

Ea, CK, Deng, L., Xia, ZP, et al. (2006). Activarea IKK de către TNFalfa necesită ubiquitinarea specifică locului a RIP1 și legarea poliubiquitinei de către NEMO. Mol Cell, 22(2), 245-257.

Mahoney, DJ, Cheung, HH, Mrad, RL și colab. (2008). Atât cIAP1, cât și cIAP2 reglează activarea NF-kappaB mediată de TNFalfa. Proc Natl Acad Sci US A, 105(33), 11778-11783.

Varfolomeev, E., Goncharov, T., Fedorova, AV, et al. (2008). c-IAP1 și c-IAP2 sunt mediatori critici ai activării NF-kappaB indusă de factorul de necroză tumorală alfa (TNFalfa). J Biol Chem, 283(36), 24295-24299.

Yang, QH, Church-Hajduk, R., Ren, J., și colab. (2003). Scindarea catalitică Omi/HtrA2 a inhibitorului apoptozei (IAP) inactivează ireversibil IAP-urile și facilitează activitatea caspazei în apoptoză. Genes Dev, 17(12), 1487-1496.

Nam, YJ, Mani, K., Ashton, AW, et al. (2004). Inhibarea atât a căilor de moarte extrinseci, cât și a celor intrinseci prin interacțiuni nehomotipice cu moartea. Mol Cell, 15(6), 901-912.

Gustafsson, AB, Tsai, JG, Logue, SE și colab. (2004). Represorul apoptozei cu domeniul de recrutare a caspazei protejează împotriva morții celulare prin interferarea cu activarea Bax. J Biol Chem, 279(20), 21233-21238.

Foo, RS, Nam, YJ, Ostreicher, MJ și colab. (2007). Reglementarea tetramerizării p53 și a exportului nuclear de către ARC. Proc Natl Acad Sci USA, 104(52), 20826-20831.

Micheleau, O., & Tschopp, J. (2003). Inducerea apoptozei mediată de receptorul TNF I prin două complexe de semnalizare secvențiale. Cell, 114(2), 181-190.

Wang, L., Du, F. și Wang, X. (2008). TNF-alfa induce două căi distincte de activare a caspazei-8. Cell, 133(4), 693-703.

Hitomi, J., Christofferson, DE, Ng, A., et al. (2008). Identificarea unei rețele de semnalizare moleculară care reglează o cale de moarte a celulelor necrotice celulare. Cell, 135(7), 1311-1323.

Chan, FK, Shisler, J., Bixby, JG, et al. (2003). Un rol pentru receptorul-2 al factorului de necroză tumorală și proteina care interacționează cu receptorul în necroza programată și răspunsurile antivirale. J Biol Chem, 278(51), 51613-51621.

Lin, Y., Devin, A., Rodriguez, Y., și colab. (1999). Scindarea domeniului morții kinazei RIP de către caspaza-8 determină apoptoza indusă de TNF. Genes Dev, 13(19), 2514-2526.

He, S., Wang, L., Miao, L., et al. (2009). Proteina kinaza-3 care interacționează cu receptorul determină răspunsul necrotic celular la TNF-alfa. Cell, 137(6), 1100-1111.

Cho, YS, Challa, S., Moquin, D., et al. (2009). Ansamblul condus de fosforilare a complexului RIP1-RIP3 reglează necroza programată și inflamația indusă de virus. Cell, 137(6), 1112-1123.

Zhang, DW, Shao, J., Lin, J., și colab. (2009). RIP3, un regulator al metabolismului energetic care comută moartea celulară indusă de TNF de la apoptoză la necroză. Science, 325(5938), 332-336.

Zhou, Q., Snipas, S., Orth, K., și colab. (1997). Specificitatea protează țintă a serpinei virale CrmA. Analiza a cinci caspaze. J Biol Chem, 272(12), 7797-7800.

Halestrap, AP (2009). Ce este porul de tranziție al permeabilității mitocondriale? J Mol Cell Cardiol, 49(6), 821-831.

Bossy-Wetzel, E., Newmeyer, DD și Green, DR (1998). Eliberarea citocromului c mitocondrial în apoptoză are loc în amonte de activarea caspazei specifice DEVD și independent de depolarizarea transmembranară mitocondrială. EMBO J, 17(1), 37-49.

Xu, K., Tavernarakis, N. și Driscoll, M. (2001). Moartea celulelor necrotice la C. elegans necesită funcția calreticulinei și a regulatorilor eliberării Ca(2+) din reticulul endoplasmatic. Neuron, 31(6), 957-971.

Bianchi, L., Gerstbrein, B., Frokjaer-Jensen, C., et al. (2004). Canalul de sodiu neurotoxic MEC-4(d) DEG/ENaC conduce calciul: implicații pentru inițierea necrozei. Nat Neurosci, 7(12), 1337-1344.

Syntichaki, P., Xu, K., Driscoll, M., și colab. (2002). Proteazele specifice de aspartil și calpaină sunt necesare pentru neurodegenerarea la C. elegans. Nature, 419(6910), 939-944.

Orrenius, S., Jivotovsky, B., & Nicotera, P. (2003). Reglarea morții celulare: legătura calciu-apoptoză. Nat Rev Mol Cell Biol, 4(7), 552-565.

Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., et al. (2008). Identificarea kinazei RIP1 ca țintă celulară specifică a necrostatinelor. Nat Chem Biol, 4(5), 313-321.

Lim, SY, Davidson, SM, Mocanu, MM, et al. (2007). Efectul cardioprotector al necrostatinei necesită componenta ciclofilin-D a porului de tranziție a permeabilității mitocondriale. Cardiovasc Drugs Ther, 21(6), 467-469.

Zong, WX, Ditsworth, D., Bauer, DE, et al. (2004). Daunele alchilatoare ale ADN-ului stimulează o formă reglementată de moarte a celulelor necrotice. Genes Dev, 18(11), 1272-1282.

El, C. și Klionsky, DJ (4 aug 2009). Mecanisme de reglare și căi de semnalizare ale autofagiei. Annu Rev Genet, Epub înainte de tipărire.

Oberstein, A., Jeffrey, PD și Shi, Y. (2007). Structura cristalină a complexului peptidic Bcl-XL-Beclin 1: Beclin 1 este o nouă proteină numai BH3. J Biol Chem, 282(17), 13123-13132.

Pattingre, S., Tassa, A., Qu, X., și colab. (2005). Proteinele antiapoptotice Bcl-2 inhibă autofagia dependentă de Beclin 1. Cell, 122(6), 927-939.

Ciechomska, IA, Goemans, GC, Skepper, JN, et al. (2009). Bcl-2 complexat cu Beclin-1 menține funcția completă anti-apoptotică. Oncogene, 28(21), 2128-2141.

Ricci, JE, Munoz-Pinedo, C., Fitzgerald, P., et al. (2004). Perturbarea funcției mitocondriale în timpul apoptozei este mediată de scindarea caspazei subunității p75 a complexului I al lanțului de transport de electroni. Cell, 117(6), 773-786.

Whelan, RS, Kaplinskiy, V. și Kitsis, RN (2010). Moartea celulară în patogeneza bolilor de inimă: mecanisme și semnificație. Annu Rev Physiol, 72 de ani, în presă.

Reimer, KA și Jennings, RB (1979). „Fenomenul frontului de undă” al morții celulelor ischemice miocardice. II. Progresia transmurală a necrozei în cadrul dimensiunii patului ischemic (miocard cu risc) și fluxului colateral. Lab Invest, 40(6), 633644.

Yellon, DM și Hausenloy, DJ (2007). Leziuni de reperfuzie miocardică. N Engl J Med, 357(11), 1121-1135.

Gottlieb, RA, Burleson, KO, Kloner, RA și colab. (1994). Leziunea de reperfuzie induce apoptoza în cardiomiocitele de iepure. J Clin Invest, 94(4), 1621-1628.

Kajstura, J., Cheng, W., Reiss, K., şi colab. (1996). Moartea celulelor miocitelor apoptotice și necrotice sunt variabile independente care contribuie la dimensiunea infarctului la șobolani. Lab Invest, 74(1), 86-107.

Fliss, H. și Gattinger, D. (1996). Apoptoza în miocardul de șobolan ischemic și reperfuzat. Circ Res, 79(5), 949-956.

Matsui, Y., Takagi, H., Qu, X., şi colab. (2007). Roluri distincte ale autofagiei în inimă în timpul ischemiei și reperfuziei: rolurile protein kinazei activate de AMP și Beclin 1 în mediarea autofagiei. Circ Res, 100(6), 914-922.

Takagi, H., Matsui, Y., Hirotani, S., et al. (2007). AMPK mediază autofagia în timpul ischemiei miocardice in vivo. Autophagy, 3(4), 405-407.

Lee, P., Sata, M., Lefer, DJ, et al. (2003). Calea Fas este un mediator critic al morţii miocitelor cardiace și al IM în timpul ischemiei-reperfuziei in vivo. Am J Physiol, 284(2), H456-H463.

Toth, A., Jeffers, JR, Nickson, P., și colab. (2006). Deleția țintită a Puma atenuează moartea cardiomiocitelor și îmbunătățește funcția cardiacă în timpul ischemiei-reperfuziei. Am J Physiol, 291(1), H52-H60.

Hochhauser, E., Kivity, S., Offen, D., et al. (2003). Ablația Bax protejează împotriva leziunilor miocardice-ischemie-reperfuzie la șoarecii transgenici. Am J Physiol, 284(6), H2351-H2359.

Brocheriou, V., Hagege, AA, Oubenaissa, A., et al. (2000). Îmbunătățirea funcțională cardiacă de către o transgenă umană Bcl-2 într-un model de șoarece de leziuni de ischemie/reperfuzie. J Gene Med, 2(5), 326-333.

Chen, Z., Chua, CC, Ho, YS, et al. (2001). Supraexprimarea Bcl-2 atenuează apoptoza și protejează împotriva leziunii miocardice I/R la șoarecii transgenici. Am J Physiol, 280(5), H2313-H2320.

Pyo, JO, Nah, J., Kim, HJ, et al. (2008). Protecția cardiomiocitelor de moartea celulelor ischemice/hipoxice prin Drbp1 și pMe2GlyDH la șoarecii transgenici ARC cardio-specifici. J Biol Chem, 283(45), 30707-30714.

Chua, CC, Gao, J., Ho, YS, et al. (2007). Supraexpresia IAP-2 atenuează apoptoza și protejează împotriva ischemiei miocardice/leziunilor de reperfuzie la șoarecii transgenici. Biochim Biophys Acta, 1773(4), 577-583.

Yaoita, H., Ogawa, K., Maehara, K., et al. (1998). Atenuarea leziunilor de ischemie/reperfuzie la șobolani de către un inhibitor de caspază. Circulation, 97(3), 276-281.

Holly, TA, Drincic, A., Byun, Y., și colab. (1999). Inhibarea caspazei reduce moartea celulelor miocitelor induse de ischemia miocardică și reperfuzie in vivo. J Mol Cell Cardiol, 31(9), 1709-1715.

Huang, JQ, Radinovic, S., Rezaiefar, P., et al. (2000). Reducerea in vivo a dimensiunii infarctului miocardic de către un inhibitor de caspază administrat după debutul ischemiei. Eur J Pharmacol, 402(1-2), 139-142.

Yang, W., Guastella, J., Huang, JC, și colab. (2003). MX1013, un inhibitor dipeptidic al caspazei cu activitate antiapoptotică puternică in vivo. Br J Pharmacol, 140(2), 402-412.

Liu, HR, Gao, E., Hu, A., și colab. (2005). Rolul Omi/HtrA2 în moartea celulelor apoptotice după ischemie și reperfuzie miocardică. Circulation, 111(1), 90-96.

Bhuiyan, MS și Fukunaga, K. (2007). Inhibarea HtrA2/Omi ameliorează disfuncția cardiacă în urma leziunilor de ischemie/reperfuzie la inima de șobolan in vivo. Eur J Pharmacol, 557(2-3), 168-177.

Hamacher-Brady, A., Brady, NR și Gottlieb, RA (2006). Îmbunătățirea macroautofagiei protejează împotriva leziunilor de ischemie/reperfuzie în miocitele cardiace. J Biol Chem, 281(40), 29776-29787.

Kostin, S., Pool, L., Elsasser, A., et al. (2003). Miocitele mor prin mecanisme multiple în inimile umane defectuoase. Circ Res, 92(7), 715-724.

Hein, S., Arnon, E., Kostin, S., şi colab. (2003). Progresia de la hipertrofia compensată la insuficiență în inima umană supraîncărcată de presiune: deteriorare structurală și mecanisme compensatorii. Circulation, 107(7), 984-991.

Condorelli, G., Morisco, C., Stassi, G., et al. (1999). Creșterea apoptozei cardiomiocitelor și modificări ale genelor proapoptotice și antiapoptotice bax și bcl-2 în timpul adaptărilor ventriculare stângi la suprasolicitarea cronică a presiunii la șobolan. Circulation, 99(23), 3071-3078.

Cheng, W., Li, B., Kajstura, J., şi colab. (1995). Moartea programată a celulelor miocitelor indusă de întindere. J Clin Invest, 99(5), 2247-2259.

Ding, B., Price, RL, Goldsmith, EC, et al. (2000). Hipertrofia ventriculară stângă la șoarecii cu stenoză aortică ascendentă: anoikis și progresia către eșec precoce. Circulation, 101(24), 2854-2862.

Sadoshima, J., Xu, Y., Slayter, HS, et al. (1993). Eliberarea autocrină a angiotensinei II mediază hipertrofia indusă de întindere a miocitelor cardiace in vitro. Cell, 75(5), 977-984.

Leri, A., Claudio, PP, Li, Q., et al. (1998). Eliberarea mediată de întindere a angiotensinei II induce apoptoza miocitelor prin activarea p53 care îmbunătățește sistemul local renină-

angiotensină și scade raportul proteinei Bcl-2-la-Bax în celulă. J Clin Invest, 101(7), 1326-1342.

Hirota, H., Chen, J., Betz, UA, et al. (1999). Pierderea unei căi de supraviețuire a celulelor musculare cardiace gp130 este un eveniment critic în debutul insuficienței cardiace în timpul stresului biomecanic. Cell, 97(2), 189-198.

Francis, GS, Benedict, C., Johnstone, DE, și colab. (1990). Comparația activării neuroendocrine la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă cu și fără insuficiență cardiacă congestivă. Un substudiu al studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD). Circulation, 82(5), 1724-1729.

Cohn, JN, Levine, TB, Olivari, MT, et al. (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311(13), 819-823.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., și colab. (1999). Hipertrofie progresivă și insuficiență cardiacă la șoarecii transgenici cu receptori beta1-adrenergici. Proc Natl Acad Sci USA, 96(12), 7059-7064.

Bisognano, JD, Weinberger, HD, Bohlmeyer, TJ și colab. (2000). Supraexprimarea miocardică a receptorului beta(1)-adrenergic uman la șoarecii transgenici. J Mol Cell Cardiol, 32(5), 817-830.

Mann, DL și Bristow, MR (2005). Mecanisme și modele în insuficiența cardiacă: modelul biomecanic și nu numai. Circulation, 111(21), 2837-2849.

Communal, C., Singh, K., Sawyer, DB, et al. (1999). Efectele opuse ale receptorilor adrenergici beta(1) și beta(2) asupra apoptozei miocitelor cardiace: rolul unei proteine G sensibile la toxină pertussis. Circulation, 100(22), 2210-2212.

Ahmet, I., Krawczyk, M., Heller, P., et al. (2004). Efectele benefice ale manipulării farmacologice cronice a semnalizării subtipului beta-adrenoreceptor în cardiomiopatia ischemică dilatată a rozătoarelor. Circulation, 110(9), 1083-1090.

Zhu, WZ, Wang, SQ, Chakir, K., și colab. (2003). Legătura stimulării beta1-adrenergice cu moartea apoptotică a celulelor cardiace prin activarea independentă de protein kinaza A a Ca2+/calmodulin kinazei II. J Clin Invest, 111(5), 617-625.

Zhang, T., Maier, LS, Dalton, ND, și colab. (2003). Izoforma deltaC a CaMKII este activată în hipertrofia cardiacă și induce cardiomiopatie dilatată și insuficiență cardiacă. Circ Res, 92(8), 912-919.

Yang, Y., Zhu, WZ, Joiner, ML, și colab. (2006). Inhibarea calmodulin kinazei II protejează împotriva apoptozei celulelor miocardice in vivo. Am J Physiol, 291(6), H3065-H3075.

Backs, J., Backs, T., Neef, S., et al. (2009). Izoforma delta a CaM kinazei II este necesară pentru hipertrofia cardiacă patologică și remodelare după suprasolicitare. Proc Natl Acad Sci USA, 106(7), 2342-2347.

Ling, H., Zhang, T., Pereira, L., și colab. (2009). Cerința pentru kinaza II dependentă de Ca2+/calmodulină în tranziția de la hipertrofia cardiacă indusă de supraîncărcare de presiune la insuficiența cardiacă la șoareci. J Clin Invest, 119(5), 1230-1240.

Mann, DL, Deswal, A., Bozkurt, B., et al. (2002). Noi terapii pentru insuficiența cardiacă cronică. Annu Rev Med, 53, 59-74.

Kajstura, J., Cigola, E., Malhotra, A., et al. (1997). Angiotensina II induce apoptoza miocitelor ventriculare adulte in vitro. J Mol Cell Cardiol, 29(3), 859-870.

De Angelis, N., Fiordaliso, F., Latini, R., et al. (2002). Evaluarea rolului angiotensinei II și aldosteronului în apoptoza miocitelor ventriculare la șobolanul adult normotensiv. J Mol Cell Cardiol, 34(12), 1655-1665.

Toko, H., Oka, T., Zou, Y., și colab. (2002). Receptorul angiotensinei II de tip 1a mediază cardiomiopatia indusă de doxorubicină. Hypertens Res, 25(4), 597-603.

Fiordaliso, F., Li, B., Latini, R., et al. (2000). Moartea miocitelor în diabetul indus de streptozotocină la șobolani este dependentă de angiotensină II. Lab Invest, 80(4), 513-527.

Takeda, M., Tatsumi, T., Matsunaga, S., et al. (2007). Spironolactona modulează expresiile receptorului mineralocorticoid cardiac și 11beta-hidroxisteroid dehidrogenază 2 și previne remodelarea ventriculară în inimile de șobolan post-infarct. Hypertens Res, 30(5), 427-437.

Yussman, MG, Toyokawa, T., Odley, A., et al. (2002). Proteina de moarte mitocondrială Nix este indusă în hipertrofia cardiacă și declanșează cardiomiopatia apoptotică. Nat Med, 8(7), 725-730.

Kajstura, J., Bolli, R., Sonnenblick, EH, et al. (2006). Cauza morții: sinucidere. J Mol Cell Cardiol, 40(4), 425-437.

Izumiya, Y., Kim, S., Izumi, Y., și colab. (2003). Kinaza 1 de reglare a semnalului apoptozei joacă un rol esențial în hipertrofia și remodelarea cardiacă induse de angiotensină II. Circ Res, 93(9), 874-883.

Vasan, RS, Sullivan, LM, Roubenoff, R., et al. (2003). Markeri inflamatori și risc de insuficiență cardiacă la subiecții vârstnici fără infarct miocardic anterior: Studiul Framingham Heart. Circulation, 107(11), 1486-1491.

Krown, KA, Page, MT, Nguyen, C., și colab. (1996). Factor de necroză tumorală apoptoză alfa-indusă în miocitele cardiace. Implicarea cascadei de semnalizare a sfingolipidelor în moartea celulelor cardiace. J Clin Invest, 98(12), 2854-2865.

Ing, DJ, Zang, J., Dzau, VJ, et al. (1999). Modularea apoptozei miocitelor cardiace indusă de citokine de către oxid nitric, Bak și Bcl-x. Circ Res, 84(1), 21-33.

Haudek, SB, Taffet, GE, Schneider, MD, și colab. (2007). TNF provoacă apoptoza cardiomiocitelor și remodelarea cardiacă prin activarea căilor multiple de moarte celulară. J Clin Invest, 117(9), 2692-2701.

Higuchi, Y., McTiernan, CF, Frye, CB, et al. (2004). Receptorii 1 și 2 ale factorului de necroză tumorală reglează în mod diferențial supraviețuirea, disfuncția cardiacă și remodelarea la șoarecii transgenici cu cardiomiopatie indusă de factorul de necroză tumorală alfa. Circulation, 109(15), 1892-1897.

Hamid, T., Gu, Y., Ortines, RV, şi colab. (2009). Răspunsuri de remodelare divergente legate de receptorul factorului de necroză tumorală în insuficiența cardiacă: rolul factorului nuclear-kappaB și activarea inflamatorie. Circulation, 119(10), 1386-1397.

Kurrelmeyer, KM, Michael, LH, Baumgarten, G., și colab. (2000). Factorul de necroză tumorală endogenă protejează miocitul cardiac adult împotriva apoptozei induse de ischemie într-un model murin de infarct miocardic acut. Proc Natl Acad Sci USA, 97(10), 5456-5461.

Mann, DL, McMurray, JJ, Packer, M., și colab. (2004). Terapia țintită cu anticitokine la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulation, 109(13), 1594-1602.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală alfa, la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului terapiei anti-TNF împotriva insuficienței cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107(25), 3133-3140.

Guerra, S., Leri, A., Wang, X., și colab. (1999). Moartea miocitelor în inima umană în deficiență depinde de sex. Circ Res, 85(9), 856-866.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficiență. N Engl J Med, 336(16), 1131-1141.

Saraste, A., Pulkki, K., Kallajoki, M., et al. (1999). Apoptoza cardiomiocitelor și progresia insuficienței cardiace până la transplant. Eur J Clin Invest, 29(5), 380-386.

Wencker, D., Chandra, M., Nguyen, K., et al. (2003). Un rol mecanic al apoptozei miocitelor cardiace în insuficiența cardiacă. J Clin Invest, 111(10), 1497-1504.

D'Angelo, DD, Sakata, Y., Lorenz, JN, et al. (1997). Supraexpresia transgenică Galphaq induce insuficiență contractilă cardiacă la șoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 94(15), 8121-8126.

Adams, JW, Sakata, Y., Davis, MG și colab. (1998). Semnalizare Galphaq îmbunătățită: o cale comună mediază hipertrofia cardiacă și insuficiența cardiacă apoptotică. Proc Natl Acad Sci USA, 95(17), 10140-10145.

Hayakawa, Y., Chandra, M., Miao, W., et al. (2003). Inhibarea apoptozei miocitelor cardiace îmbunătățește funcția cardiacă și elimină mortalitatea în cardiomiopatia peripartum a șoarecilor transgenici Galpha(q). Circulation, 108(24), 3036-3041.

Diwan, A., Krenz, M., Syed, FM, et al. (2007). Inhibarea apoptozei cardiomiocitelor ischemice prin ablația țintită a Bnip3 limitează remodelarea postinfarct la șoareci. J Clin Invest, 117(10), 2825-2833.

Chatterjee, S., Stewart, AS, Bish, LT, et al. (2002). Transferul genic viral al factorului anti-apoptotic Bcl-2 protejează împotriva insuficienței cardiace cronice postischemice. Circulație, 106(12 suppl. 1), 1212-1217.

Knaapen, MW, Davies, MJ, De Bie, M., et al. (2001). Moartea celulară apoptotică versus moartea autofagică în insuficiența cardiacă. Cardiovasc Res, 51(2), 304-312.

Nakai, A., Yamaguchi, O., Takeda, T., et al. (2007). Rolul autofagiei în cardiomiocite în stare bazală și ca răspuns la stresul hemodinamic. Nat Med, 13(5), 619-624.

Zhu, H., Tannous, P., Johnstone, JL, și colab. (2007). Autofagia cardiacă este un răspuns dezadaptativ la stresul hemodinamic. J Clin Invest, 117(7), 1782-1793.

Tannous, P., Zhu, H., Johnstone, JL, și colab. (2008). Autofagia este un răspuns adaptativ în cardiomiopatia legată de desmină. Proc Natl Acad Sci USA, 105(28), 9745-9750.

Ellis, RE, Yuan, JY și Horvitz, HR (1991). Mecanisme și funcții ale morții celulare. Annu Rev Cell Biol, 7, 663-698.

Shaham, S., & Horvitz, HR (1996). Dezvoltarea neuronilor Caenorhabditis elegans poate conține atât activități de protecție împotriva morții celulelor, cât și activități ucigașe. Genes Dev, 10(5), 578-591.

CAPITOLUL 7

Baza energetică a insuficienței cardiace

Joanne S. Ingwall

Demonstrat de cercetătorii care folosesc multe instrumente diferite care studiază miocardul uman și o mare varietate de modele animale de insuficiență cardiacă, se știe acum că o

caracteristică a inimii care defectează este pierderea progresivă a ATP. Având în vedere că cerința de ATP pentru toate procesele metabolice și pentru viabilitatea celulară este absolută, biochimia ATP este acum un obiectiv major al cercetării în metabolismul cardiac. Întrebările care se pun acum sunt: ce mecanisme explică scăderea [ATP], care sunt consecințele scăderii [ATP], metabolismul poate fi manipulat pentru a restabili o aprovizionare normală de ATP și creșterea aprovizionării cu energie are consecințe fiziologice (adică, duce la îmbunătățirea performanței contractile în inima care defectează)? Aici, abordăm fiecare dintre aceste întrebări din două puncte de vedere: folosind ceea ce știm despre biochimia de bază a ATP și ceea ce învățăm din noile analize ale inimii umane și ale modelelor animale de insuficiență cardiacă. Demonstrând un interes reînnoit pentru acest subiect, au fost publicate multe recenzii în ultimii ani relevante pentru energia inimii.1-23.

ENERGETICA INIMII NORMALE disponibilitatea substraturilor și inhibitorilor reacțiilor enzimatice specifice, precum și prin modificarea chimică a proteinelor reglatoare. Astfel, în timpul creșterilor acute ale muncii în miocardul normal, suma ratelor crescute de sinteza ATP de către mitocondrii, prin glicoliză și glicogenoliza și prin reacțiile fosfotransferazei se potrivește cu creșterea ratei totale de utilizare a ATP. Creșterea ratelor glicolizei și fosfotransferazei nu se datorează unei limitări nici a aportului de O2, nici datorită capacității inadecvate a mitocondriilor de a sprijini oxidarea substratului. Mai degrabă, aceste căi biochimice sunt concepute pentru a mobiliza rapid substraturi cum ar fi glicogenul pentru a influența mai multă glucoză, pentru a utiliza fosfocreatina (PCr) pentru a susține cererile acute de ATP ridicat și pentru a salva ADP prin CK și AK pentru a reumple ATP. Metabolismul este conceput astfel încât, în timpul cererii crescute de ATP, inhibarea glicolizei de către senzorii metabolici care cuplează utilizarea ridicată a FA cu consumul scăzut de glucoză este parțial atenuată.

Căile de sinteză a ATP nu numai că funcționează pentru a furniza cantități mari de ATP necesare pentru variațiile de la bătaie la bătaie în activitatea cardiacă, dar funcționează și pentru a menține un raport ridicat de [ATP] față de produsele hidrolizei ATP [ADP] și [Pi] pe aceeași scară de timp. Raportul, [ATP][ADP][Pi], cunoscut sub numele de potențial de fosforilare, determină energia liberă disponibilă din hidroliza ATP, | AG~atp | care este folosit pentru a conduce reacții care necesită ATP. Fără energia furnizată din hidroliza ATP-ului, capetele de miozină nu s-ar mișca, ionii nu s-ar putea mișca împotriva gradienților lor de concentrație și majoritatea reacțiilor biologice pur și simplu nu s-ar derula. Hidroliza ATP oferă forța chimică motrice pentru reacțiile nefavorabile necesare pentru excitație, contracție și funcționarea de bază a miocitelor. Menținerea unei forțe motrice chimice ridicate pentru a susține reacțiile ATPazei în timpul variațiilor producției de lucru este atât de importantă încât inima are mai multe sisteme de rezervă de energie, și anume CK și AK, care funcționează pentru a minimiza fluctuațiile mari ale forței motrice chimice.

Sinteza ATP în mitocondrii

Inima obține până la 90% din energia sa din oxidarea combustibililor pe bază de carbon din mitocondrii. Capacitatea de fosforilare oxidativă (OXPHOS) în inimă este foarte mare; fracțiunea din

cardiomiocitul mamifer adult ocupat de mitocondrii este de aproximativ 0,35. Capacitatea mare și ratele ridicate de rotație sunt ilustrate în experimente care măsoară simultan indici de muncă și O2 consumat (MVO2). De exemplu, într-o inimă de animal mic, relația dintre muncă și MVO2 este liniară într-un interval de cinci ori.24 [ATP] a rămas constantă, arătând că ratele de sinteză a ATP prin reacțiile dependente de O2 se potriveau cu ratele de utilizare a ATP.

Figura 7-2 prezintă etapele majore pentru oxidarea FA și piruvatul (obținut prin glicoliză) în mitocondrii (vezi Capitolul 20). OXPHOS este procesul prin care se formează ATP pe măsură ce electronii sunt transferați de la NADH sau FADH2 fabricați în ciclul acidului tricarboxilic (TCA) la O2 molecular de către o serie de purtători de electroni. Acesta este motivul pentru care MVO2 este o măsură bună a ratei de sinteză a ATP. Cantitatea de ATP produsă din FAO este mult mai mare decât randamentul din oxidarea glucozei, deoarece FA furnizează multe molecule de acetil-CoA (1 acetil-CoA pentru fiecare unitate cu 2 atomi de carbon din lanțul FA), în timp ce același număr de molecule de glucoză dă doar două molecule de acetil-CoA. Deși eficiența producției de ATP din oxidarea pe mol de O2 redus este puțin mai mare pentru glucoză (P:O ~3,05 pentru glucoză față de <2,9 pentru acizi grași), pe o bază molară, cantitatea de ATP produsă din FAO este de multe ori mai mare decât pentru oxidarea glucozei. De exemplu, pentru un număr echivalent de moli, 129 de ATP sunt obținute din oxidarea palmitatului față de 38 de ATP din oxidarea glucozei. FA sunt combustibilul predominant pentru producerea de energie în inimile adulte, în timp ce glucoza și lactatul sunt sursele majore de carbon pentru inimile fetale și neonatale și atunci când O2 este limitativ, ca în miocardul ischemic.

Respirația mitocondrială este controlată de disponibilitatea ADP, Pi, NADH, H+, Ca2+ și O2. Informații relativ noi care susțin rolul Ca2+ în reglarea ratelor de respirație sugerează că Ca2+ este cel mai probabil candidat pentru controlul rapid al respirației.14 Care metabolit sau ion de semnalizare este regulatorul principal care furnizează ATP pentru a satisface cererea la un moment dat este probabil să depindă de sarcina de lucru a inimii, de tipul și cantitatea de combustibili pe bază de carbon disponibili și de amploarea reprogramarii moleculare disponibile. Existența unor regulatori multipli minimizează fluctuațiile [ATP] și menține un potențial ridicat de fosforilare în citosol. Importanța cuplării eficiente a sintezei ATP și a reacțiilor de utilizare de către aceiași regulatori metabolici și ionici pentru contracția normală nu poate fi subliniată prea mult.

Sinteza ATP prin glicoliză

În inima normală, cantitatea de ATP produsă prin glicoliză este o mică parte din cantitatea obținută ca urmare a oxidării glucozei: 2 față de 38 de ATP. Cu toate acestea, glucoza și

glicogenul sunt surse importante de ATP în timpul tranzițiilor rapide la muncă crescută sau în alte nepotriviri acute între cererea și oferta de ATP. Figura 7-3 prezintă etapele majore în metabolismul glucozei.

Sinteza ATP prin reacții de fosfotransfer

Reacțiile fosforil transferazei primare în mușchi sunt catalizate de CK și AK. Ambele enzime sunt foarte abundente în celulele musculare și există ca familii de izoenzime care se modifică în dezvoltare și în stări de boală. Asocierea fizică a CK și AK cu proteinele producătoare de energie și care utilizează energie oferă baza pentru proprietățile de transfer de energie sau de releu atribuite acestor enzime. Aceste complexe fizice creează, de asemenea, micromedii prin care grupările fosforil pot fi furnizate ATPazelor fără schimb cu pool-uri citosolice în vrac, îmbunătățind eficiența furnizării de ATP.3-9-25

În condițiile în care cererea de ATP depășește aportul de ATP, cum ar fi defecțiunea acută a pompei în ischemie și în condiții acute și cronice de stres ridicat de perete, utilizarea PCr prin reacția CK (PCr + ADP + H+ «Cr + ATP) este o modalitate prin care inima menține [ATP] ridicat și scăzut [ADP]. Astfel, reacția CK are două funcții principale: să furnizeze ATP rapid (~10 ori mai rapid decât resinteza ATP de către mitocondrii) și să maximizeze forța chimică motrice pentru reacțiile ATPazei. Cele mai multe (dar nu toate) rapoartele de stări de lucru ridicate atât în mușchii cardiaci, cât și în cei scheletici ai animalelor mari și mici raportează scăderi ale [PCr] și creșteri concomitente ale [ADP] și [Pi].24.2®.27 AK funcționează, de asemenea, pentru a menține niveluri ridicate de ATP prin transferul grupărilor fosforil printre nucleotidele adeninei «ATP: + 2ADP. Pentru a ști dacă reacțiile care necesită ATP pot fi limitate din cauza unei forțe motrice chimice insuficiente, trebuie să cunoaștem [ADP] și [Pi] împreună cu [ATP]. Concentrațiile citosolice de [ATP], [ADP] și [Pi] în țesutul ventricular normal sunt de aproximativ 10 mM, mai puțin de 50 gM și, respectiv, mai puțin de 1 mM. Figura 7-4 ilustrează cuplarea reacției CK la miozin ATPază pentru a furniza ATP și, folosind concentrațiile metaboliților calculate din experimentele de spectroscopie 31P RMN, arată cum variațiile [ATP], [ADP] și [Pi] cauzate de provocarea acută inotropă modifică valoarea AG~atp. În acest exemplu, valoarea AG~atp sa schimbat cu aproximativ 4 kJ/mol. Aceasta este o fracțiune mare, 4/7, din intervalul AG~atp observat pentru inima care bătăe bine oxigenată: -54 până la -61 kJ/mol. Consultați Ingwall28 pentru mai multe discuții.

ATP ȘI INIMA DEFUSĂ

Capacitatea mașinilor metabolice de a utiliza o varietate de combustibili pentru sinteza ATP asigură că oferta de ATP se potrivește cu cererea de ATP și că forța chimică motrice pentru reacțiile care necesită ATP rămâne ridicată pe o bază de bătăi la bătăi. Acum știm că integrarea reacțiilor de sinteză și utilizare a ATP se modifică în miocardul hipertrofiat și în deficiență. Mașinile celulare concepute pentru a face și utiliza remodelări ATP

ADP

+

CO_2 Pi

ATP

Acizi grași

piruvat

Acil gras CoA JO

R-CH2-CH2-CH2-C - Acil gras CoA SCoA

piruvat

-acizi grași
\

Acetil CoA

Membrana interioara

Membrana exterioara

O

CO_2

Citric

acid

ciclu

$2H_2O$

O_2

ADP H

+

Pi

NADH

O_2

CH 7

NADH

COOH

NAD

ch2

COOH

CH3C-S-COA
Acetil-CoA

COOH

COOH

CO

ch2 Citrat

HO-C-COOH

COOH

ch2

COOH

HO-CH

Malate

ch2

1 COOH

ch2

HC-COOH

HO-CH ISOCitrat

COOH

NAD

H2O

COOH

CO2-<^

COOH

NADH

o

eu

n

tu

3 ?

E"

COOH

COOH

ch2

FADH2 FAD ch2

COOH

succinat

Os-cCa^®

ch2

ch2

COOH

GTP Succinil-CoA

ch2

ch2 ,,

C_o a-cetoglutarat

COOH

NAD

NADH

FIGURA 7-2 A, Strategia generală pentru producerea de ATP în mitocondrii. B, Procesarea acizilor grași prin Ș-oxidare pentru a forma acetil-CoA; C, ciclul TCA folosind acetil-CoA pentru a produce molecule necesare în lanțul de transport de electroni.

Există șase etape de bază în calea prin care combustibilii sunt transformați în molecule care cuplează eficient sinteza ATP cu reducerea O2. Modificările cunoscute ale miocardului defect sunt scrise cu caractere cursive.

Primul pas este transportul acizilor grași (FA) de diferite lungimi sau piruvatul în matricea mitocondrială (A). Carnitin palmitoil transferaza-I purtător de FA cu lanț lung este scăzut.

Odată ajunse în matrice, aceste substraturi sunt transformate în acetil-CoA pentru a alimenta ciclul acidului citric. Piruvatul este transformat în acetil-CoA de către piruvat

dehidrogenază; acizii grași sunt transformați în acetil-CoA prin Ș-oxidare (B). O fracție mai mică de PDH există în formă activă.

Ciclul acidului citric (TCA): Fiecare acetil-CoA care intră în ciclul acidului citric dă 1 GTP, 1 FADH2 și 3 NADH; fiecare GTP, FADH2 și NADH furnizează în cele din urmă 1, 2 sau, respectiv, 3 ATP. Fluxul ciclului TCA se potrivește cu puterea de lucru a inimii. Activitatea citrat-sintazei este aproape de normal, ceea ce sugerează că fluxul, nu cantitatea, este mai scăzut în inima în deficiență.

FADH2 și NADH sunt utilizate în lanțul de transport de electroni. NADH și FADH2 sunt moleculele intermediare obligatorii care transferă electroni la O2. Transferul de electroni este condus energetic de disiparea unui gradient de protoni de-a lungul membranei mitocondriale interioare. Numărul de transcripte de gene codificate mitocondrial și nuclear pentru proteinele lanțului respirator scade.

Fluxul de electroni furnizează energia necesară fosforilării ADP pentru a forma ATP prin intermediul F1, F0-ATPaza. Atât activitatea cât și nivelul ARNm scad.

ATP mitocondrial este apoi schimbat cu ADP citosol prin intermediul transportorului de adenin nucleotide (ANT). Izoenzima ANT1 cade în inimile care suferă. Modelul deplasărilor izoenzimelor ANT este specific cardiomiopatiei. (Redesenat cu permisiunea de la Ingwall JS. (2002). ATP and the heart. Boston: Kluwer Academic, Norwel, MA.)28

(Figura 7-5). Remodelarea nu este aleatorie, ci este controlată de senzori de energie care produc modificări în starea de fosforilare (și multe alte modificări chimice) a multor proteine care conduc la conservarea pe termen scurt a ATP și prin activarea factorilor de transcripție care controlează coordonat remodelarea pe termen lung a sintezei ATP și utilizarea căilor. Există un consens că în hipertrofia compensată, pe lângă o capacitate scăzută de mult recunoscută pentru reacțiile fosfotransferazei29-31, consumul de glucoză crește, în timp ce FAO fie rămâne la fel32-33, fie scade.34 În hipertrofia necompensată, FAO este scăzută; creșterile absorbției și utilizării glucozei nu sunt suficiente pentru a compensa scăderile generale ale aportului de ATP.17-35-36

Aici începem prin a descrie modificarea [ATP] și mecanismele proximale pentru pierderea [ATP] și apoi descriem cum și de ce căile de sinteză a ATP se schimbă în inima în deficiență. Vom face apoi același lucru pentru Cr. Atât pentru ATP, cât și pentru Cr, vom discuta consecințele fiziologice ale acestor modificări și încercările de a manipula metabolismul pentru a salva miocardul defect. Încheiem cu un scurt comentariu cu privire la implicațiile clinice și direcțiile viitoare ale cercetării în acest domeniu emergent. Spațiul nu permite discutarea nici asupra energetică a reacțiilor de utilizare a ATP în inima în deficiență, nici

asupra energetică a inimii diabetice; unele dintre acestea au fost prezentate în prima ediție a acestei monografii.

CH 7

Glicogen

ATP ADP Glucoză 1-P

Glucoză -« ►Glucoză

Transport

Hexokinaza

Glucoză 6-P

i Intrarea de glicoză I

Membrana celulară ~~~

Calea pentozei-P

/

Glicoliza glucozei

Alanina

Alanina

lactat

Fructoza 6-P

ATP

Fosfofructokinaza . *aDP*

Fructoza 1,6-P

Gliceraldehidă 3-P Gliceraldehidă A-^NAD 3-P Dehidrogenază £—>-NADH 1,3-difosfoglicerat I^ADP y>-atp

3-fosfoglicerat

2-fosfoglicerat

a-Kg Glu

AAT

Lactat* LDH

Piruvat de fosfenol

.--■ADP

?''^ATP

piruvat

NAD NADH

FIGURA 7-3 A, Calea generală pentru glicoliză. B, Detalii despre calea glicolitică.

Strategia generală a glicolizei este:

Pasul 1: transportați glucoza în celulă. Creșterea LVH/eșec.

Pasul 2: adăugați grupări fosforil la glucoză.

Pasul 3: convertiți metaboliții fosforilați în compuși cu capacitate mare de transfer al fosforilului.

Pasul 4: cuplați metabolismul acestor compuși cu formarea de ATP. Creșterea LVH/eșec.

Reacția generală de descompunere a glucozei la piruvat este:

glucoză + 2 NAD+ + 2 Pi + 2 ADP — 2 piruvat + 2 NADH + 2 H+ + 2 ATP + 2 H2O. Prin glicoliză se produc două ATP pentru fiecare glucoză transportată în celulă care intră direct în glicoliză. Dacă glucoza este stocată temporar sub formă de glicogen, randamentul este de 3 ATP. Dacă piruvatul obținut din glucoză intră în mitocondrie și este oxidat, randamentul total este de 38 ATP pe mol de glucoză. (Redesenat cu permisiunea de la Ingwall JS. (2002). ATP and the heart. Boston: Kluwer Academic, Norwell, MA.)28

ATP cade progresiv în inima în deficiență

În miocardul uman cu insuficiență severă și în inimile modelelor animale de insuficiență severă, [ATP] este cu aproximativ 30% mai mică decât în miocardul normal (Tabelul 7-1). Este important că scăderea [ATP] are loc atât în miocardul ventricularului stâng cât și al celui drept, la specii foarte diferite și din cauza unei varietăți de cauze. Subliniind universalitatea acestui criteriu final pentru miocardul defectuos grav cauzat de cererile foarte diferite de ATP, s-a demonstrat chiar o scădere a [ATP] în inimile păsărilor selectate pentru creștere ultrarapidă. Cerințele energetice pentru sinteza macromoleculară excepțional de rapidă necesare pentru a susține creșterea ultrarapidă au dus la insuficiență cardiacă și la o scădere a nivelului miocardic [ATP].37

Rata pierderii ATP este progresivă.38 Într-un studiu longitudinal al insuficienței cardiace folosind modelul de insuficiență cardiacă canină indusă de stimulare, rata de cădere a fost de aproximativ 0,12 nmol/mg proteină pe zi sau 0,35% din totalul de ATP pe zi. Astfel, efectuarea unei măsurători fiabile cantitativ pentru scăderea ATP este posibilă numai în caz de eșec sever, explicând rezultatele aparent contradictorii din literatura de specialitate pe acest punct.

Mecanismul proximal

Mecanismul proximal care explică pierderea de ATP este pierderea pool-ului de nucleotide de adenină. Calea principală pentru degradarea ATP este ATP-ADP-AMP-adenozină-inozină-hipoxantina. Metaboliții fosforilați nu traversează ușor peretele celular, dar nucleozidele și bazele difuzează ușor în spațiul extracelular în jos pe gradienții lor de concentrație. Nucleozidele și bazele nu se acumulează în miocardul hipertrofiat sau în deficiență (fluxul sanguin nu este limitativ), iar scăderea sumei [ATP+ADP+AMP] este paralelă cu scăderea

[ATP].38 Activarea 5'-nucleotidazei (5'-NT) citosolică dependentă de AMP, care transformă [AMP] într-o scădere a [AMP], este suficientă pentru a explica scăderea [AMP] în eșec. inima. În miocardul normal, pierderea mică de purină care apare constant este egalată cu sinteza de novo a purinei din glicină, glutamina, aspartat și formiat la o viteză de aproximativ 1,5 nM/sec.39 Pentru a pune acest lucru în perspectivă, sinteza de novo a purinei este de aproximativ 106 ori mai lentă decât sinteza ATPOS din OXPHOS. Experimentele care determină dacă viteza de sinteză a purinelor de novo se modifică în miocardul defect.

Nu se știe ce împiedică [ATP] și pool-ul total de nucleotide de adenină (TAN) să scadă la valori mai mici de aproximativ 70% din normal. Un raport recent care descrie un model matematic de energetică cardiacă care a recapitulat cu succes scăderea cantitativă a [ATP] și [TAN] în inima în deficiență sugerează că aceasta este o proprietate emergentă sau intrinsecă a metabolismului cardiac și s-a referit la această valoare ca un punct critic de cotitură dincolo de care inima ar fi grav compromisă40. miocard care prezintă [ATP] și [TAN] susținut pentru ischemie moderată (TAN ~73%

Utilizarea ATP ATP 7> ATP + Pi

CK

Realimentare cu ATP PCr + ADP <="=> Cr + ATP

Sumă

PCr Cr + Pi

CH 7

FIGURA 7-4 Curs intensiv de energie. Cuplarea reacțiilor CK și ATPazei furnizează forța motrice chimică, AG~atp, necesară pentru a conduce reacțiile ATPazei. Forța motrice chimică se modifică ca răspuns la muncă. |AG~atp I este calculată din valoarea constantă pentru hidroliza ATP în condiţii standard, AGo~atp, corectată pentru concentraţiile reale de ATP, ADP şi Pi în citosol. Singurii termeni din această ecuație care se pot schimba sunt concentrațiile reactanților din termenul In. Pentru a schimba AG~atp chiar și cu 4 kJ/mol, așa cum se arată aici, trebuie să existe schimbări mari în concentrațiile de ATP, ADP și/sau Pi. Instrumentele biochimice clasice folosite pentru a analiza extracte chiar și de țesut congelat cu atenție nu pot oferi măsuri precise ale [ADP] și [Pi]. De exemplu, estimările pentru [ADP] din extractele de țesut sunt în intervalul 1 până la 2 mM, în timp ce dimensiunea pool-ului de ADP activ metabolic este de 10 până la 50 gM (adică, cu aproximativ două ordine de mărime mai mică. [Pi] este, de asemenea, supraestimat, de până la zece ori. Acum este posibil să se măsoare [ATP] și [Pi] și să se obțină un echilibru de echilibru pentru [ACK] prezentat) folosind spectroscopie 31P RMN pentru inimile umane și inimile modelelor animale de insuficiență cardiacă.

[ATP]

[ATP] [Pi]

= potențialul de fosforilare unde [ADP] =

AG~atp = AG ~atp - Rt/n

Linia de bază

PCr

ppm

[ATP] 10 mM

Ar' — AO0 DT/n —- - — AO0 DT/n

AG_atp = AG HUn [ADP][Pi] = AG RT/n [ADP] 2,6 mM

[ADP] =

[PCr] [ATP]
keq [H+] [CR1]

18 mM X 10 mM

keq [H+] 4,7 mM

= 0,021 mM

[PCr][ATP]

Keq [H+][Crf]

[ATP]
[ADP][Pi]

Volumul mare de muncă

50 -5 -10 -15

= AG° - RT/n

10 mM

[ADP] 5,3 mM

13,9 mM X 10 mM

keq [H+] 8,8 mM

= 0,047 mM

Baza energetică a insuficienței cardiace

= -30,5 kJ/mol - RT/n 183.000

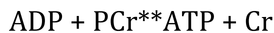
= -30,5 kJ/mol - 31,3 kJ/mol

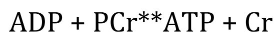
= -30,5 kJ/mol - RT/n 40.000

= -30,5 kJ/mol - 27,3 kJ/mol

AG_atp = =01 8 Bd/moB AG_atp = =57,8 d/mol

FIGURA 7-5 Rezumatul modificărilor majore în reglarea metabolică în inima în deficiență. Inima normală (stânga) utilizează în principal acizi grași pentru sinteza adenozin trifosfat (ATP) și, prin integrarea căilor de sinteza ATP și de utilizare a ATP, menține concentrațiile de [ATP] și fosfocreatină ([PCr]) la aproximativ 10 și, respectiv, 20 mM. În inima cu insuficiență gravă (dreapta), oxidarea grăsimilor scade în timp ce consumul de glucoză (și probabil și lactatul) crește. Capacitatea reacției fosfotransferazei catalizată de creatinkinaza scade. Rezultatul net este mai scăzut [ATP] și [PCr]. ADP, adenozin difosfat; Cr, creatina; Pi, fosfat anorganic.


ADP + PCr**ATP + Cr


ADP + PCr**ATP + Cr

CH 7

*LV, cu excepția cazului în care este indicat. LVH, hipertrofie ventriculară stângă; RVH, hipertrofie ventriculară dreaptă; IC, insuficienta cardiaca; DCM, cardiomiopatie dilatată.

tpmol/g greutate uscată

*pg/mg țesut

de normal la 30 minute și 59% la 5 ore) dar nu ischemie severă (TAN ~66% din normal la 30 de minute scăzând la 14% la 5 ore).41 Asemănarea în punctele de vârf atât pentru ischemia severă, cât și pentru inima severă susține ideea că aceasta este o proprietate emergentă sau intrinsecă a metabolismului cardiac.

Mecanismele pe termen lung

Metabolismul se remodelează în miocardul hipertrofiat și eșuat: amestecul de substraturi oxidabile transportate de-a lungul sarcolemei se modifică, proteinele sunt modificate ducând la (in)activarea lor pe termen scurt și sunt traduse noi transcrieri de ARNm realizate ca răspuns la activarea anumitor factori de transcripție. Identificarea mecanismelor care stau la baza controlului coordonat al proteinelor care cuprind căi metabolice întregi în miocardul normal și eșuat este un obiectiv major al cercetării în acest domeniu astăzi. Important este că proteinele individuale care există ca familii de izoenzime sunt, de asemenea, supuse remodelării. Unele dintre aceste comutatoare de izoenzime (care sunt rareori sau vreodată complete) au contribuții majore la noul fenotip. De exemplu, modificarea izoenzimelor lactat dehidrogenazei din miocardul hipertrofiat face ca inima să metabolizeze mai mult lactatul.42 Scăderea izoenzimelor MM-CK și CK mitocondrială sarcomerică (sMtCK) scad transferul de fosforil la locurile specifice în care izoenzimele CK se colocaliză cu reacțiile specifice utilizând ATP și reactivează ATP43. „switch” în izoenzimele lanțului greu de miozină (MyHC) modifică activitatea intrinsecă a miozinei ATPazei, care determină forța maximă și viteza de contracție a inimii.44 Modificările izoenzimelor de titin contribuie la o rigiditate mai mare a inimii în deficiență.45

Se pare că există un acord universal în studierea modelelor animale și a pacienților cu hipertrofie și insuficiență cardiacă că rata de absorbție a glucozei și glicoliza cresc (vezi capitolul 20).46-52 Creșterea aportului de glucoză și utilizarea în stabilirea cererii cronice de ATP este importantă deoarece glicoliza crescută ar putea compensa cel puțin parțial scăderea sintezei ATP prin alte căi. Deoarece mai multe studii experimentale ale hipertrofiei compensate au observat creșterea glicolizei fără modificarea utilizării FA32-53, pare probabil ca scăderea FAO să apară mai târziu în evoluția hipertrofiei necompensate (vezi discuția ulterioară).

Creșterea absorbției de glucoză se explică prin creșterea expresiei a transportorului bazal de glucoză independent de insulină GLUT1; expresia transportorului dominant de glucoză reglat de insulină GLUT4 este scăzută sau rămâne aceeași.

Un mecanism care explică absorbția și utilizarea crescută a glucozei în miocardul hipertrofiat este declanșat, cel puțin parțial, de cererea pentru mai mult ATP (Figura 7-6). În hipertrofia cronică de supraîncărcare a presiunii la șobolan, scăderea [PCr] fără o scădere concomitentă a [Cr] total duce la creșteri ale [ADP], [AMP] și [Pi]. Creșterea [AMP] activează senzorul „low-on-combustibil” protein kinaza activată de AMP (AMPK).46,54 Consecințele activării AMPK sunt activarea proteinelor în căile de sinteză a ATP (creșterea ATP) și scăderea activității proteinelor în căile consumatoare de ATP (conservarea ATP). Printre acestea se numără GLUT1 și fosfofructokinaza-2 (PFK-2), care conduc la producerea de fructoză-2,6-Pi2, un activator alosteric puternic al proteinei limitatoare de viteză pentru glicoliză, PFK (vezi figurile 7-4 și 7-6). În acest model de hipertrofie cardiacă compensată, atât [AMP] citosolic, cât și fructoza-2,6-Pi2 au crescut de aproximativ zece ori, suficient pentru a explica creșterea de aproximativ trei ori a ratei de absorbție a glucozei și creșterea de aproximativ două ori a ratei glicolizei pentru aceeași cantitate de O2 consumată. mai multe mecanisme de coordonare: creșterea transportului de glucoză (prin creșterea

aportului de substrat) și activarea PFK (prin creșterea utilizării), atât prin procese dependente de AMPK, cât și prin controlul clasic al substratului.

Cu excepția cazului în care AMPK poate fi activat prin mecanisme independente de AMP,46 totuși, pare puțin probabil ca AMPK să rămână activat în miocardul eșuat din două motive. În primul rând, [AMP] citosolic scade în miocardul cu defecțiune severă (vezi Tabelul 7-1). În al doilea rând, se știe că activarea AMPK stimulează translocarea transportatorilor FA la sarcolemă și promovează utilizarea FA pentru sinteza ATP; cu toate acestea, absorbția și oxidarea FA s-au dovedit a fi scăzute, nu crescute, într-o varietate de modele experimentale de insuficiență a miocardului și la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi discuția ulterioară). Se pare că un mecanism dependent de AMPK ar putea funcționa doar atâta timp cât există [AMP] crescut.

Reglarea pe termen lung a glicolizei în miocardul hipertrofiat și în deficiență este sub control transcripțional (vezi discuția ulterioară).

Scăderea rezervei metabolice prin glicoliză

Spre deosebire de inimile de control, absorbția de glucoză și ratele glicolitice măsurate în miocardul hipertrofiat al modelelor animale nu cresc substanțial în continuare în timpul provocării de lucru47,50 (dar a se vedea discuția ulterioară pentru o analiză a contribuțiilor la metabolismul oxidativ). creșterea de două ori a absorbției de glucoză observată pentru miocardul DCM la momentul inițial nu a crescut în continuare când ritmul cardiac a crescut, în timp ce s-a dublat la subiecții normali. În ceea ce privește valorile absolute, absorbția de glucoză a fost la fel de mare la momentul inițial pentru DCM

FIGURA 7-6 În hipertrofia cardiacă cronică cu supraîncărcare de presiune la șobolan, cererea crescută de ATP (semnalizată ca scădere a PCr) duce la o creștere a fluxului glicolitic prin două mecanisme coordonate: creșterea transportului de glucoză (creșterea aportului de substrat) și activarea PFK în calea glicolitică (creșterea utilizării), ambele mediate de AMPK. Consultați textul pentru mai multe explicații. (Retipărit cu permisiunea de la Nascimben, L., Ingwall, J., Lorell, B., et al. (2004) Mecanism for increase glycolysis in the hypertrophied rat heart. Hypertension. 44, 662-667.)48

miocardului așa cum a fost pentru miocardul normal cu stimulare, sugerând că există o limită superioară pentru absorbția de glucoză în miocardul DCM. Absorbția și oxidarea FA, mai scăzute în inimile DCM, au rămas scăzute. Autorii au descris incapacitatea miocardului DCM de a satisface cererea crescută de ATP prin creșterea absorbției de glucoză drept „rigiditate metabolică". Aceste rezultate sunt importante deoarece susțin acea ipoteză că orice creștere a glicolizei în hipertrofia în curs de dezvoltare și compensată (probabil adaptativă) nu este suficientă pentru a satisface cererea de ATP în hipertrofia

necompensată. În acest scenariu, utilizarea ATP ar depăși oferta, contribuind la pierderea inexorabilă de ATP în inima în deficiență.

Salvarea inimii defectuoase prin manipularea metabolismului glucozei

Strategiile genetice care testează dacă rezerva glicolitică a inimii hipertrofiate este suficientă pentru a susține cererea contractilă crescută și dacă poate fi manipulată pentru a îmbunătăți ratele de supraviețuire merită evidențiate aici.

Un exemplu a folosit inimi de șoarece deficiente (vezi Capitolul 50) în receptorul activat a peroxizomului proliferator activat a (PPARa), care au o scădere de trei ori a FAO și o creștere de trei ori a consumului de carbohidrați, proprietăți caracteristice inimii în deficiență. PPARa inimile de șoarece nul au avut MVO2 mai mare decât normal, dar au produs mai puțin ATP și [ATP] a scăzut cu provocarea inotropă. Important, creșterea absorbției și a utilizării glucozei în continuare prin încrucișarea șoarecelui nul PPARa cu un șoarece transgenic cu supraexpresie specifică cardiacă a GLUT1 a salvat fenotipul PPARa. Inimile cu absorbție crescută de glucoză prin GLUT1 au fost capabile să susțină o muncă crescută fără a pierde [ATP], iar ratele de sinteză a MVO2 și ATP au revenit la normal. Un alt experiment a constatat că creșterea disponibilității glucozei în acest fel a făcut inimile hipertrofiate mai tolerante la supraîncărcarea hemodinamică cronică și a îmbunătățit supraviețuirea.56 Aceste studii genetice sugerează că creșterea sintezei de ATP în inima aflată în defecțiune, în acest caz prin creșterea substanțială a disponibilității glucozei, poate modifica istoria naturală a insuficienței cardiace. Atingerea acestui lucru în inima umană care eșuează rămâne de realizat.

Studiile genomice și proteomice,57 și măsurile activităților enzimatice specifice, au arătat că multe proteine implicate în transportul și utilizarea FA sunt reglate în jos în inimile care suferă de defecțiuni, contribuind la scăderea generală a ratei de sinteză a ATP mitocondrial.

Scăderea capacității oxidative

Pe baza experimentelor RMN care măsoară desaturarea mioglobinei în inimile animalelor mari ca indice al aportului de O2 în raport cu utilizarea de O2, s-a demonstrat că O2 nu este limitativ în inima în deficiență.58 Miocardul defectuos nu este ischemic.27

Deși O2 nu este limitativ și nu previne creșterea performanței cardiace ca răspuns la stimularea inotropă, este probabil ca miocardul defectuos să funcționeze aproape de capacitatea sa de oxidare maximă. Într-un studiu care compară hipertrofia compensată și insuficiența cauzată de suprasolicitarea presiunii la porci27, atât miocardul hipertrofiat, cât și cel deficitar, au crescut MVO2 cu stimularea cu catecolamine. PCr/ATP a scăzut în miocardul normal și hipertrofiat, dar nu a mai scăzut în inimile care suferă de defecțiuni. Cu toate acestea, atunci când mitocondriile au fost decuplate chimic în timpul stimulării inotrope pentru a oferi o măsură a capacității oxidative maxime, s-a constatat că inimile hipertrofiate eșuate, dar nu compensate, funcționează la limita lor. Experimentele care utilizează mitocondrii izolate, fibre cu piele și inimi izolate59-60 susțin toate concluziile că capacitatea oxidativă a mitocondriilor este redusă în miocardul defect și că mitocondriile

dintr-o inimă cu defecțiune sunt cel puțin parțial decuplate, ceea ce duce la scăderea eficienței cardiace.38 Creșterea proteinelor reactive (OUCP și NOUCP) contribuie.20-60-61

Modificările selecției substratului pentru oxidare caracteristice fenotipului insuficienței cardiace pot fi manipulate

În concordanță cu studiile pe animale, pacienții cu DCM au o absorbție mai mică de FA (vezi capitolul 20).49 Inimile transplantate de la pacienții cu insuficiență cardiacă, din cauza unei varietăți de cauze, au activități de carnitină totală și CPT (carnitin palmitoiltransferaza) totale mai scăzute necesare pentru transportul FA cu lanț lung prin membrana mitocondrială internă pentru oxidarea ulterioară62. scăderea absorbției de FA este de a crește oferta de FA. S-a crezut mult timp că furnizarea de FA către inimi duce la efecte lipotoxice, ceea ce face din aceasta o strategie puțin probabilă pentru salvarea inimii care suferă de defecțiuni. Totuși, acest lucru a fost revizuit recent, folosind un regim care nu a produs disfuncții ale inimii.63

Tipul de FA oxidat este important.46 Ratele de FAO, oxidarea glucozei și glicoliza au fost comparate în inimi hipertrofiate de șobolan alimentate fie cu FA cu lanț mediu (octanoat) plus FA cu lanț lung (palmitat), fie numai cu FA cu lanț lung. Odată cu amestecul, FAO a crescut și glicoliza a scăzut la rate normale, în timp ce oxidarea glucozei a fost nemodificată în inimile hipertrofiate. Important, scăderea performanței cardiace a inimii hipertrofiate a arătat că perfuzia doar cu FA cu lanț lung a fost normalizată cu furnizarea atât de FA cu lanț mediu, cât și cu lanț lung. Aceste rezultate sugerează diferențe în capacitatea de a utiliza diferite clase de FA în miocardul hipertrofiat.

Studiile de spectroscopie 13C RMN ale modelului de șobolan cu bandă aortică al insuficienței cardiace precoce au fost utilizate pentru a defini contribuțiile relative ale triacigliceridelor endogene, FA exogene, glucozei și glicogenului la sinteza ATP mitocondrială la momentul inițial și atunci când au fost provocate să mărească munca. Producția de ATP a fost în esență aceeași (±10%) ca și pentru inimile simulate; motivul pentru acest rezultat neașteptat a fost absența oricărei contribuții din partea triacigliceridelor endogene în inima în deficiență.

110 La munca ridicată pentru inima în deficiență, aportul de glicogen și glucoză a crescut cu aproximativ 30%, în timp ce palmitatul de Efrom a scăzut doar ușor. În ciuda creșterii oxidării glucozei și a glicogenului, FAO a fost încă sursa dominantă pentru sinteza ATP (60% pentru eșec față de 70% pentru inimile simulate).

Fluxul ciclului CH 7 TCA este strâns corelat cu cantitatea de O2 consumată pentru a produce ATP (vezi Figura 7-2) și astfel joacă un rol cheie în stabilirea eficienței inimii. Un raport recent34 a arătat că, cel puțin în miocardul hipertrofiat, un mecanism neașteptat contribuie la menținerea unui flux ridicat al ciclului TCA necesar pentru a satisface cererea de ATP. Ca răspuns la hipertrofia de supraîncărcare a presiunii la șobolan, PCr/ATP a scăzut cu 30% așa cum era de așteptat, glicoliza a fost crescută fără o creștere aparentă a oxidării glucozei, activitatea carnitin palmitoiltransferazei (CPT-1) și FAO au fost reduse, totuși MVO2 și

produsul de presiune au fost aproximativ aceleași. Cum au fost susținute fluxul normal al ciclului TCA și MVO2? Soarta normală a piruvatului obținut prin glicoliză în citosol urmează să fie transformată în acetil-CoA pentru a fi utilizată în ciclul TCA de către complexul de piruvat dehidrogenază (vezi Figura 7-3, A). Asta nu s-a întâmplat aici. În schimb, fluxul ciclului TCA a fost susținut prin utilizarea piruvatului derivat glicolitic prin anapleroză, o cale care utilizează piruvat pentru a furniza oxalacetat în aval de acetil-CoA în ciclul TCA (la ora 11 în Figura 7-4, C). Creșterea anaplerozei se datorează creșterii enzimei citosolice malice în miocardul hipertrofiat, crescând astfel competiția de substrat pentru piruvat între enzima malică și PDH în favoarea enzimei malice.64 Activarea PDH farmacologic a dus la scăderea malatului, scăzând anapleroza; important, nivelurile de triacilgliceride au fost restabilite și disfuncția cardiacă a fost restabilită parțial (dP/dt îmbunătățit).64

Există cel puțin trei implicații importante ale acestor observații. Prima este că nepotrivirea aparentă între rata glicolitică și oxidarea glucozei în miocardul hipertrofiat este doar aparentă: piruvatul a fost folosit, doar nu pentru a produce acetil-CoA. În al doilea rând, deoarece conversia piruvatului în oxaloacetat prin anapleroză consumă un ATP, aceasta este o utilizare mai puțin eficientă a piruvatului. Creșterea costului energiei este puțin probabil să fie durabilă; ceea ce părea a fi adaptativ (menținerea fluxului ciclului TCA prin creșterea anaplerozei) este mai probabil dezadaptativ. Acesta ar putea fi un pas în tranziția de la hipertrofia compensatorie la eșec. În al treilea rând, luate împreună, rezultatele prezentate în această secțiune arată că aprovizionarea cu substrat pentru producția de ATP mitocondrial în miocardul remodelat hipertrofiat/deficiență precoce poate fi manipulată și că acest lucru poate îmbunătăți performanța contractilă.

Controlul transcripțional al metabolismului ATP

Ultimul deceniu a fost martorul unei explozii de informații care identifică legăturile moleculare dintre stimulii fiziologici și metabolici și reglarea expresiei genelor în inimă. Nu numai că au fost identificate țintele metabolice ale receptorilor nucleari specifici și ale activatorilor transcripționali de legare a ADN-ului, dar începem să învățăm și modul în care semnalele lor sunt amplificate și susținute (vezi capitolul 20).

Transcripția este activată atunci când activatorii transcripționali, inclusiv PPAR, receptorii de estrogen (ERR), receptorii retinoizi (RXR), factorii respiratori nucleari (NRF) și complexul MEF2 cu proteine numite co-activatori PPARy, PGC-1a și |3, care îl leagă de ADN (Figura 7-7). Când sunt complexați cu activatori transcripționali, PGC-1 activează genele care codifică proteine care cuprind căi metabolice întregi care controlează atât sinteza ATP în mitocondrii, transferul de fosforil și absorbția de glucoză, cât și utilizarea ATP. Diferitele familii de factori transcripționali legați la PGC-1 conferă specificitate pentru ținte, deși există o suprapunere substanțială. PGC-1-urile la rândul lor sunt reglementate. De interes deosebit sunt aici Cdk 9 și 7, kinaze dependente de ciclină care funcționează pentru a fosforilează ARN polimeraza II astfel încât

FIGURA 7-7 Schemă care prezintă activatori transcripționali și coactivatori importanți pentru remodelarea moleculară pe termen lung a glicolizei și metabolismul acizilor grași în miocardul hipertrofiat și în deficiență. Creșterea normală, frigul și postul activează toate PGC-1 a; dar PGC-1 a este mai scăzut în inima în deficiență, ceea ce duce la deteriorarea sintezei ATP mitocondriale. (Redesenat din Ingwall JS. Energetics of the failing heart: new insights using genetic modification in the mouse. 2006; Arch des Maladies du Coeur et des Vaisseaux 99(9):839-847.)

pot apărea alungirea transcripțională și acoperirea ARNm. S-a crezut că Cdks funcționează pentru a sprijini toată transcripția, dar lucrările recente sugerează că Cdk 7 și 9 pot viza foarte bine PGC-1, conferind astfel specificitate pentru controlul transcripțional al reacțiilor de sinteză și utilizare a ATP. Alți regulatori cunoscuți ai PGC-1 în mușchiul striat includ p38 MAPK, calcineurina A/CaMKII, posibil AMPK65 și factorii circulanți endotelina-1 și aldosteronul.66 Numărul de jucători din această rețea ierarhică complexă (vezi Figura 7-7) crește anual.

Important pentru subiectul acestui capitol, atunci când este măsurat, inima în deficiență are niveluri mai scăzute de factori transcripționali și coactivatori22-67-68 și niveluri mai mari de Cdk7 și 9.69-70. Folosind abordări de pierdere a funcției și câștig de funcție la șoarecii modificați, au fost obținute informații despre rolul acestor factori în dezvoltarea cardiacă și insuficiența cardiacă. Câteva exemple vor fi date aici.

PPAR-urile există ca o familie de receptori nucleari activați de FA abundenți în inimă. Se știe că PPARa scade în insuficiența cardiacă și, după cum am văzut, pierderea funcției în inima de șoarece bioingineerească recapitulează fenotipul insuficienței cardiace a scăderii FAO și a creșterii consumului de glucoză. Studiile de creștere a funcției folosind inimi de șoarece cu supraexpresie PPARa, PPARp/8 sau PPARy sugerează reglarea specifică a căii a fiecărui PPAR pentru utilizarea glucozei și a FA.71,72 Supraexprimarea PPARa a condus la scăderea absorbției și a ratelor de utilizare a glucozei, creșterea ratelor FAO (așa cum era de așteptat, opusul insuficienței cardiace, ducând la creșterea insuficienței cardiace, ducând la creșterea acumularii metabolice a triaciglicilor). cardiomiopatie. Supraexprimarea PPARp/8 a avut o consecință diferită: creșterea absorbției de glucoză (prin GLUT4) și rate de utilizare fără acumulare de lipide și fără cardiomiopatie. Supraexprimarea PPARy a condus la creșterea FAO fără modificarea metabolismului glucozei și la o cardiomiopatie dilatată. În timp ce nivelurile exagerate de exprimare a acestor factori transcripționali conduc la o anumită formă de cardiomiopatie care poate avea puțin de-a face cu insuficiența cardiacă cauzată de hipertrofia supraîncărcării cu presiune sau secundară infarctului miocardic, ele ne ajută să identificăm modul în care căile întregi de utilizare a glucozei și a FA pot fi reglate de PPAR: PPARp/8 direcționează indirect glucoza și metabolismul, în timp ce PPARa/8 direcționează indirect, controlul indirect al glucozei și PPAR. ar trebui să reducă consumul de glucoză.

Receptorii legați de estrogen (ERR) nu sunt activați de estrogen, ci sunt activați de PGC-1a și de coactivatorul strâns înrudit PGC-1|3. ERR-urile pot funcționa pentru a furniza un semnal

pe termen lung care cuplează răspunsul fiziologic la hipertrofie (care poate fi de scurtă durată) și transcripție. Folosind inimile de șoarece nule ERRa la momentul inițial și stresate de hipertrofia supraîncărcării de presiune68, s-a demonstrat că complexul ERRa/PGC-1a vizează un set de promotori comuni.

la gene care codifică un spectru larg de producție de energie (captarea FA și a glucozei, p-oxidarea, OXPHOS, ciclul TCA, lanțul de transport de electroni), transferul (transportator sMtCK și adenin nucleotide) și utilizarea proteinelor. Genele pentru sinteza și transferul ATP au fost toate scăzute, în timp ce genele care codifică proteina de stres CK-B au fost crescute. Aceste experimente susțin ideea că complexul normal ERRa/PGC-1a este necesar pentru a reduce pierderea capacității de sinteză a ATP în hipertrofia de suprasarcină de presiune.

ERRy și ERRa vizează un set comun de promotori ai genelor implicate în sinteza, transferul și utilizarea energiei în inima adultului.73 În plus față de genele care codifică proteine în căile de sinteză a ATP, izoformele de proteine contractile și proteinele reticulului sarcoplasmatic au fost, de asemenea, identificate ca ținte în ERRy. În lucrări separate, 74 șoareci ERRy nul au prezentat mortalitate nou-născută, anomalii de conducere și un fenotip energetic complex în inimă caracterizat prin incapacitatea de a metaboliza complet piruvatul, întreruperea stoichiometriei normale a proteinelor lanțului de transport de electroni și scăderea FAO. Acest fenotip sugerează că ERRy joacă un rol major în schimbarea metabolică de la metabolismul carbohidraților la metabolismul oxidativ în inima postnatală. Inversarea parțială la un fenotip neoxidant în inima hipertrofiată și în deficiență este probabil și sub controlul acesteia.

Utilizarea transgenezei pentru a defini consecințele capacității scăzute pentru sinteza ATP

Deși nu există nicio îndoială că scăderea ratelor de sinteză a ATP duce la scăderea performanței contractile în situații acute, cum ar fi hipoxia și ischemia, este mai dificil să se testeze dacă o nepotrivire cronică între cererea și oferta de ATP, așa cum se întâmplă în inima care defectează, duce la disfuncție contractilă. Au loc atât de multe modificări în miocardul hipertrofiat și defect, încât este dificil să se dovedească cauza, dar este posibil să se definească consecințele în aval ale unei anumite modificări. Utilizarea inimii de șoarece modificate genetic în care s-a făcut o singură modificare a fost critică în îmbunătățirea înțelegerii noastre a consecințelor capacității scăzute de sinteza ATP. Aici prezentăm câteva exemple suplimentare în care [ATP] și performanța contractilă au fost ambele măsurate direct. Rețineți că șoarecii cu activatori de transcripție șterși genetic descriși anterior toți dezvoltă cardiomiopatie și/sau demonstrează incapacitatea de a susține încărcătura hemodinamică cronică în concordanță cu importanța lor în remodelarea moleculară a metabolismului ATP.

Modelând observația că PGC-1a este reglat în jos într-o inimă hipertrofiată și în deficiență67, șoarecii PGC-1a nul au fost utilizați pentru a defini consecințele reducerii PGC-

1a asupra sintezei ATP și a rezervei contractile. Foarte important, [ATP] a fost scăzut cu aproximativ 20% (Figura 7-8), o scădere surprinzător de mare, nu spre deosebire de scăderile observate în inimile defectuoase în stadiu terminal cauzate de o varietate de solicitări fiziologice (vezi Tabelul 7-1). Acesta a fost și cazul în ciuda prezenței PGC-1p, care are multe ținte care se suprapun cu PGC-1a. Esențial pentru definirea consecințelor sintezei reduse de ATP, inimile nule PGC-1a au avut o rezervă contractilă redusă (vezi Figura 7-8). Poate sugerând că inimile nule PGC-1a au o dependență mai mare de glucoză, rezerva contractilă (deși scăzută) a fost mai mare în inimile nule PGC-1a furnizate cu concentrații mari de glucoză și piruvat pentru sinteza ATP decât un amestec de substraturi care imită nivelurile plasmatice ale substraturilor oxidabile care conțin niveluri mai mici de glucoză (Figura 8). În concordanță cu aceste defecte, șoarecii PGC-1a supuși supraîncărcării de presiune progresează spre eșec mai rapid decât inimile de tip sălbatic.77

Cdk9 este o kinază activată de ciclină necesară creșterii miocitelor. Experimentele în care Cdk9 a fost activat în miocite au arătat creșterea celulelor cu scăderea nivelurilor de ARNm PGC-1 și proteine care ar putea fi inversate prin restabilirea nivelurilor de PGC-1. Activarea CDK9 promovează creșterea, dar suprimă genele pentru funcția mitocondrială prin inhibarea activității promotorului PGC-1 și, cu stres mecanic, dezvoltă cardiomiopatie.

GLUCOZA/ACID GRAS LIBER/ LACTAT/CETONA

FIGURA 7-8 Imitând ceea ce se observă în insuficiența cardiacă, inimile de șoarece nule PGC-1a au demonstrat o rezervă contractilă crescută, în special cu glucoza ca sursă primară de combustibil pentru sinteza ATP (comparați A vs. B) și a scăzut [ATP] similar cu inima care nu este afectată. (Redesenat din Arany, Z., He, H., Lin, J., et al. (2005). Coactivatorul transcripțional PGC-1a controlează starea energetică și funcția contractilă a mușchiului cardiac. Cell Metab, 1, 259-271.)75

112 Complexul Cdk7/ciclină H/MAT1 se leagă de PGC-1 unde Cdk7 activează PGC-1 prin fosforilare. Inimile E de șoarece nul MAT1 au avut niveluri mai scăzute de ARNm și proteine de PGC-1 și, ca urmare a reducerii funcției PGC-1, programul dependent de ERRa care controlează metabolismul energetic a fost întrerupt. Inimile au dezvoltat disfuncție mitocondrială, alterarea funcției sistolice CH 7 și cardiomiopatie.69 Deoarece aceste cicline sunt activate în hipertrofie și insuficiență cardiacă în stadiu terminal, descoperirea rolului lor în reglarea PGC-1 le poate face jucători importanți în reprogramarea metabolică a sintezei ATP și utilizarea căilor și progresia spre insuficiență.

Manipularea genetică la șoarece a identificat mulți alți jucători în controlul producției de ATP. De exemplu, inimile de șoarece cu deficiență în gena factorului de transcripție mitocondrial A (Tfam) dezvoltă disfuncție mitocondrială progresivă și rapidă și au o durată de viață de numai 10 până la 12 săptămâni. Creșterea târzie a masei mitocondriale și reglarea genelor importante pentru glicoliză nu au reușit să compenseze aceste defecte ale lanțului respirator. Important este că această remodelare metabolică a avut loc devreme, sugerând cauza și consecința. Acordând un sprijin suplimentar rolului esențial al producției de ATP pentru inima în deficiență, ablația proteinei LIM musculare la șoareci a dus la scăderi regionale ale densității mitocondriale și scăderi ale PGC-1a.79 În cele din urmă, consecințele unei scăderi a rezervei de energie prin CK asupra performanței contractile au fost studiate folosind o varietate de abordări, toate acestea au arătat că scăderea ratei energetice a sistemului ATP duce la scăderea ratei energetice a ATP. sinteza prin CK, [ADP] liber crescut (corelat cu pierderea sMtCK80-81) și un I AG~atp mai mic.

Salvarea inimii prin reglarea expresiei genelor

Pe lângă utilizarea abordărilor de pierdere a funcției pentru a stabili cauza și efectul, strategiile de creștere a funcției sunt importante pentru a testa dacă pierderea rezervei metabolice contribuie la disfuncția contractilă. Această abordare s-a dovedit a fi dificilă din punct de vedere tehnic datorită naturii robuste a promotorului cel mai larg utilizat pentru a supraexprima genele care codifică proteinele cardiace în încercările de salvare a fenotipului insuficienței cardiace, lanțul greu de a-miozină. Un bun exemplu în acest sens sunt consecințele neintenționate ale creșterii expresiei PGC-1a în inima șoarecelui. Supraexprimarea masivă a PGC-1a a dus la proliferarea mitocondrială într-o asemenea

măsură încât sarcomerei au devenit deplasați, ducând la cardiomiopatie și insuficiență cardiacă.82 Supraexprimarea pe termen scurt a PGC-1a a dus, totuși, la disfuncție contractilă reversibilă,83 sugerând legături cauzale între expresia PGC-1a, sinteza mitocondrială și performanța contractilă a TP-1a.

Controlul posttranscripțional al metabolismului ATP

Spre deosebire de progresul impresionant realizat în înțelegerea evenimentelor genomice care controlează creșterea normală și hipertrofică și dezvoltarea disfuncției cardiace, se cunoaște mult mai puțin despre controlul posttranscripțional. Știm că noțiunea că există o corespondență 1-la-1 în numărul de transcrieri ARNm și numărul de proteine funcționale nu este corectă. Un exemplu relevant este observarea unei scăderi a numărului de transcrieri, dar o creștere a activităților acil-CoA dehidrogenazelor pentru inimile rozătoarelor cu insuficiență cardiacă indusă de ligatura arterelor coronare.63 Un altul este nepotrivirea între ARNm, cantitatea de proteine și activitatea izoenzimelor CK-B și CK-M în miocardul eșuat și în timpul recuperării proteinelor sub controlul transcripției84. control. Deoarece relațiile dintre numărul de transcrieri și activitatea și fluxul enzimatic prin căile metabolice pot fi și sunt diferite pentru fiecare proteină, trebuie avută grijă atunci când extrapolăm atât rezultatele genomice, cât și cele proteomice la funcția proteinei. Un alt avertisment este că nu este evident dacă orice modificare a activității proteinelor este suficient de mare pentru a se traduce în flux alterat prin căile metabolice. Acesta este un punct important deoarece enzimele din majoritatea căilor metabolice au capacitate mare (Vmax); în plus, și fluxul este de obicei scăzut în comparație cu capacitatea și cu fluxul total prin cale. Din cauza acestei redundanțe în proiectare, scăderile chiar și cu 50% până la 70% ale activității unei enzime nu trebuie să afecteze fluxul prin întreaga cale.85-86 Provocările pentru înțelegerea metabolismului în inima în deficiență sunt imense.

CREATINA ȘI INIMA DEFUSĂ

Cr cade progresiv în inima defectuoasă

Se știe încă de la începutul anilor 1930 că [Cr] (și, prin urmare, [PCr]) cade în miocardul hipertrofiat și în deficiență.87 Această observație a fost redescoperită aproximativ la fiecare 20 de ani.88,89 Cel mai recent, spectroscopia 31P și 1H RMN a fost utilizată pentru a arăta scăderea nivelului PCr/ATP, scăderea nivelului de PCr/ATP și scăderea ATP-ului, a hipertrofiei absolute și a scăderii ATP. și miocardul uman defectuos din cauza unei varietăți mari de cauze, în totalitate în acord cu numărul mare de studii pe animale mari și mici.10,15 Deoarece [ATP] cade și în miocardul defect, rețineți că scăderea PCr/ATP subestimează scăderea [PCr]. Scăderea [Cr] are loc mai devreme, este mai rapidă și are loc într-o măsură mai mare decât scăderea [ATP].38 În timp ce scăderea [ATP] nu este mai mare de aproximativ 30%, scăderea [Cr] poate fi de până la 50% până la 70% în cazul miocardului cu insuficiență severă.10

Mecanisme pentru absorbția Cr

În miocard, [Cr] total (adică, suma Cr liber + PCr) este de 30 până la 45 mM, din care 20 până la 24 mM,s este fosforilată de CK la PCr. [PCr]/[ATP] este aproximativ 2 în miocardul normal al mamiferelor, ceea ce face din PCr principalul compus fosfat de mare energie din inimă. Cr nu este produs în țesuturile excitabile, ci mai degrabă este furnizat mușchilor și creierului prin intermediul fluxului sanguin prin acțiunea transportorului electrogen aparținând unei superfamilii de transportatori de neurotransmițători cuplați Na+, Cl- și aminoacizi. Transportorul Cr (CrT) din sarcolemă deplasează Cr împotriva unui gradient mare de concentrație și este saturat la niveluri tipice de Cr din sânge. Sursele primare de Cr transmis prin sânge sunt alimentația (carne) și dintr-o biosinteză în două etape care are loc în principal în rinichi, ficat și pancreas. Figura 7-9 prezintă pașii pentru biosinteza Cr și structura PCr. Pe scurt, Cr, un p-aminoacid, este produs prin transferul glicinei pe lanțul lateral de arginină catalizat de arginină:glicină amidinotransferază (AGAT) pentru a forma guanidinoacetat. Gruparea metil este transferată la gruparea guanidino prin intermediul guanidino metiltransferazei (GAMT). Sindromul deficitului de Cr datorat mutațiilor în AGAT, GAMT și CrT duce la o patologie neurologică severă și epilepsie fără implicare aparentă a mușchilor.90

Scăderea [Cr] în sânge nu poate explica scăderea acumulării miocardice de Cr în hipertrofie și insuficiență, deoarece mușchiul scheletic de la animalele cu insuficiență cardiacă are [Cr] normal.31 În schimb, transportul și acumularea de Cr în miocit sunt bine explicate prin cantitatea de CrT de pe sarcolemă. În timp ce raportul inițial91 care arată că cantitatea de CrT a fost scăzută în inima în deficiență proporțional cu scăderea [Cr] totală a fost limitată de utilizarea unui anticorp nespecific, alte studii dau același rezultat. Într-un model de insuficiență cardiacă cronică la șobolan, scăderea cu 30% a [Cr] total a fost bine corelată cu scăderea cu 26% a ratei de absorbție a Cr.92 Astfel, raportul recent conform căruia miocardul uman și șobolan exprimă

O'H

PNCN CH2

CO

O-

SURSE ALIMENTARE

AGAT și acea expresie este crescută reversibil în insuficiența cardiacă a fost neașteptat.93 Dacă inima este capabilă de sinteza locală a Cr, așa cum este sugerat în acest raport sau dacă AGAT este localizat în peretele vasului, așa cum sugerează un studiu de dezvoltare94, rămâne de stabilit.

Cantitatea de CrT de pe membrana plasmatică este reglată în două moduri. În primul rând, este reglat de cantitatea de plasmă [Cr], cu mai puțină proteină CrT pe membrană atunci când plasma [Cr] este mare și invers.95 În al doilea rând, traficul de CrT către membrana plasmatică este reglat de o cascadă inițiată de stres, insulină, factori de creștere și mTOR. Acești agenți activează kinaza serică și inductibilă de glucocorticoizi, SGK1, care fosforilează și, prin urmare, activează fosfatidilinozitol-3-fosfat-5-kinaza, ducând la formarea mai mare a metabolitului fosfatidilinozitol-3,5-fosfat. Creșterea fosfatidilinozitol-3,5-fosfatului crește traficul de CrT către membrana plasmatică.96 Se știe că SGK1 modifică activitatea și abundența multor canale ionice din membrana plasmatică, cum ar fi schimbătorul de Na, H și alți transportatori precum GLUT4. Observația inexplicabilă că Cr total a fost mai mare la șoarecii transgenici care supraexprimă GLUT497 poate fi explicată acum prin recunoașterea faptului că traficul de CrT și GLUT 4 către membrana plasmatică sunt reglementate în același mod. Deoarece inhibitorul de calcineurină ciclosporina A modifică, de asemenea, fracțiunea de CrT pe membrană,98 observația că Cr a fost mai mare în inimile care supraexprimă calcineurina99 este probabil explicată prin creșterea traficului de CrT. Aceste rezultate deschid o nouă linie de cercetare privind reglarea CrT și [Cr] în inimă. Reglarea pe termen lung a sintezei CrT rămâne de definit.

Scăderea rezervei metabolice prin creatinkinaza

Deoarece viteza reacției CK este proporțională cu produsul [Cr] și Vmax (sau activitatea maximă), scăderea [Cr] cuplată cu scăderea cunoscută a activității CK (în primul rând MM-CK și sMtCK) se combină pentru a limita acest sistem de rezervă de energie în inima hipertrofiată și în deficiență. La modelele animale de insuficiență cardiacă severă, aproximativ 30% și, respectiv, aproximativ 60% scăderi ale Vmax și [Cr], se combină pentru a reduce viteza reacției CK cu aproximativ 70%. Măsurarea directă a vitezei de reacție unidirecțională a CK utilizând RMN cu transfer de saturație în miocardul uman eșuat demonstrează un flux de CK mai scăzut, cu 50%,100, așa cum a fost prezis din analiza sistemului CK din miocardul uman30 și observat pentru modele experimentale.10

Manipularea [Cr]

Modificarea genetică la șoarece concepută pentru a manipula dimensiunea pool-ului miocardic de Cr ne-a extins înțelegerea relației dintre rezerva de energie prin intermediul sistemului CK și performanța contractilă. Pierderea funcției la șoarece a fost realizată prin înlocuirea pool-ului de Cr cu precursorul său guanidinoacetat prin ablația GAMT în pancreas și având grijă să se asigure că Cr nu a fost ingerat de șoareci (vezi Figura 7-9).101 Inimile acestor șoareci aveau niveluri nedetectabile de Cr și, prin urmare, nici PCr. După cum sa observat pentru inimile cu activitate scăzută a CK cauzată de o varietate de manevre, 10 inimi de la șoareci GAMT nul au avut performanțe contractile normale la momentul inițial, dar au redus rezerva contractilă atunci când au fost provocate cu un agent inotrop și au crescut susceptibilitatea la leziuni ischemice. Astfel, recapitulând inima hipertrofiată și eșuată, scăderea rezervei de energie cauzată de scăderea rezervorului de Cr a dus la scăderea rezervei contractile.

A fost utilizată o strategie de creștere a funcției pentru a testa dacă creșterea proteinei CrT a crescut rezervorul de Cr citosolic din inima șoarecelui.102 Rezervul de Cr miocardic a crescut în medie de două ori, dar, în mod neașteptat, fracția de Cr care a fost fosforilată a fost mai mică cu aproximativ 50%, în ciuda activității normale a CK. Ca o consecință a raportului PCr la Cr mai scăzut, [ADP] citosolic a crescut și forța motrice pentru reacțiile ATPazei, I AG~atp |, a fost mai mică. Foarte important, aceste inimi au dezvoltat hipertrofie, dilatare și disfuncție a ventriculului stâng. În timp ce acest experiment susține o relație cauzală între scăderea rezervei de energie și disfuncția contractilă, o analiză longitudinală care definește secvența temporală a acestor modificări rămâne de făcut. Acest experiment demonstrează că este posibilă manipularea citosolului [Cr], sugerând o nouă abordare experimentală a studiului energeticii inimii.

O strategie diferită de creștere a funcției este de a crea un model de recuperare din insuficiența cardiacă pentru a determina dacă [Cr] revine la control și dacă acest lucru se corelează cu o funcție contractilă îmbunătățită. Astfel de modele sunt rare, dar recent, aceste măsurători au fost făcute în miocardul obținut în timpul recuperării din insuficiența cardiacă indusă de stimulare la câine. Activitatea [Cr] și CK și performanța contractilă au revenit toate la normal.84 În timp ce acest rezultat pozitiv este corelativ și nu o dovadă, un rezultat negativ ar fi argumentat împotriva importanței rezervei de energie în susținerea performanței contractile.

Consecințele scăderii PCr/Cr asupra performanței contractile pot fi mai profunde decât scăderea activității CK singură. Spre deosebire de experimentele descrise mai sus, inimile nule de șoarece CK-MM, CK-MtCK și CK-MM/CK-MtCK nu au prezentat hipertrofie sau insuficiență cardiacă. costul contractiei a fost mai mare. Biologia mitocondrială în aceste inimi era anormală.22

Pierderea Cr: adaptativă sau maladaptativă?

Observațiile conform cărora creșterea Cr liber duce la disfuncție contractilă, hipertrofie și dilatare102 ridică întrebarea dacă pierderea de Cr în inima în deficiență este compensatorie.

sau dăunătoare.38 Noțiunea că pierderea Cr ar putea fi compensatorie poate părea contraintuitivă. Pierderea de Cr reduce viteza reacției CK și, astfel, reduce tamponul de energie primară din inimă într-un moment în care aprovizionarea totală cu energie este compromisă. Cu toate acestea, pierderea de Cr minimizează și creșterea [ADP] liberă și, prin urmare, menține o valoare aproape normală | AG~atp I . Menținerea [ADP] citosolic scăzută menține [AMP] liber scăzut, reducând pierderea de purine. Acest lucru este important din punct de vedere cantitativ deoarece [AMP] citosolic calculat folosind expresia de echilibru AK crește cu pătratul [ADP]. Această schemă este o consecință directă a echilibrului apropiat al reacțiilor CK și AK; cu excepția cazului în care mecanismele de reacție pentru aceste enzime se modifică datorită modificării chimice sau legării de alte proteine, este puțin probabil ca acest scenariu să fie modificat substanțial. Modelul de metabolism al energiei cardiace care identifică punctul de vârf pentru [ATP] menționat anterior sugerează

că atât [Cr] mai scăzut, cât și mai mare decât cel normal, ar duce la o forță motrice mai mică pentru reacțiile ATPazei.40

Merită să discutăm despre succesiunea probabilă a evenimentelor care au loc pe măsură ce inima stresată acut trece la inima stresată cronic (Figura 7-10). Ca răspuns la o creștere acută a stresului, [PCr] scade, ducând inițial la creșteri ale [Cr], [ADP], [AMP] și [Pi] libere. Consecințele imediate includ (1) o scădere a vitezei de reacție a CK, fosforil transferaza majoră; (2) o scădere a raportului de fosforilare [ATP]/[ADP][Pi] și, prin urmare, în | AG~atpI, forța motrice pentru miozină și pompele ionice; (3) activarea 5'-nucleotidazei citosolice prin [AMP] crescută, ducând la o pierdere de purine; și (4) activarea AMPK prin creșterea [AMP], un senzor cu consum redus de combustibil, ceea ce duce la reprogramarea rapidă a căilor metabolice, inclusiv creșterea absorbției și utilizării glucozei. Cu timpul, pierderea progresivă a Cr duce la inversarea sau normalizarea punctelor (2), (3) și (4) și (1) se agravează. Această analiză arată că momentul și amploarea oricărei modificări în [PCr]/[Cr] sunt extrem de importante pentru înțelegerea remodelării metabolice care are loc în timpul hipertrofiei și eșecului și, în cele din urmă, a soartei ATP. De asemenea, sugerează că pierderea rezervorului de ATP este atenuată sau exacerbată depinde de echilibrul dintre activitățile 5'-NT și AMPK. În mod surprinzător, se știe puțin despre cursurile de timp ale activării/dezactivării 5’-NT și AMPK în hipertrofie care progresează spre eșec. Semnalele care conectează stresul fiziologic și remodelarea metabolică pe termen lung de către activatorii și coactivatorii transcripționali și modul în care acestea se potrivesc în această schemă rămân de definit. Acestea sunt domenii importante pentru studii viitoare.

PRIVIND CAUZE ȘI CONSECINȚE: PERFORMANȚĂ ENERGETICĂ ȘI CONTRACTILĂ

Identificarea „cauzelor și consecințelor” oricărei modificări moleculare care caracterizează fenotipul insuficienței cardiace este o sarcină descurajantă. Schimbările chiar și în proteinele de importanță critică implicate în energie pot fi de obicei tolerate de miocit, deoarece celula este proiectată pentru a compensa pierderea oricărei enzime sau căi importante. După cum se arată aici, redundanța în proiectarea metabolismului energetic minimizează fluctuațiile ATP și ale forțelor motrice chimice și oferă o capacitate mare de tolerare a cererii crescute de ATP în inima normală și în hipertrofia compensată. Atunci când această strategie eșuează, inima nu își mai poate recruta rezerva contractilă și apare eșecul. Consecința majoră a reprogramării moleculare a căilor pentru sinteza ATP în inima în deficiență descrisă în acest capitol este că capacitatea totală de sinteză a ATP scade, cererea de ATP depășește oferta și [ATP] și [PCr] scad. Fenotipul insuficienței cardiace rezultă dintr-o modificare semnificativă și substanțială a reglării metabolice normale. După cum am văzut din exemplele citate pentru activatorii transcripționali, fenotipul insuficienței cardiace poate fi provocat de multe defecte moleculare diferite. Este un fenotip obișnuit. În această secțiune, vom descrie câteva exemple de diferite tipuri de cauze și consecințe, cu accent pe performanța contractilă.

Ideea că încărcarea hemodinamică susținută provoacă modificări ale expresiei genelor în unele, dar nu în toate proteinele, este bine susținută de studiile care arată că scăderile izoenzimelor MM-CK și sMtCK, dar nu și în MB-CK, au fost inversate la pacienții cu insuficiență cardiacă cărora li s-a administrat un dispozitiv de asistență ventriculară106 și într-un model animal de recuperare după insuficiența cardiacă severă,84. pentru a stresa toți joacă roluri importante care duc la modificarea expresiei genelor în inima în deficiență. Acest lucru este ilustrat de un studiu timpuriu în care dimensiunea celulelor și activitățile enzimatice ale mai multor proteine cunoscute că se schimbă în hipertrofia și insuficiența cardiacă au fost măsurate în miocite izolate din diferite regiuni ale inimii de șobolan hipertensive și nehipertensive hipertrofiate.107 Activitățile unor proteine au crescut proporțional cu dimensiunea miocitelor, în timp ce altele au fost relativ diluate, iar altele au crescut disproporționat cu dimensiunea. Acest studiu asupra miocitelor a arătat, de asemenea, că expresia genelor se modifică ca răspuns la încărcarea hemodinamică susținută.

Disfuncția diastolică apare în multe forme de insuficiență cardiacă, adesea în absența insuficienței sistolice. Este cel mai frecvent fenotip al inimii care poartă mutații missens în proteinele sarcomice asociate cu FHC. Dintre multele moduri în care poate apărea disfuncția diastolică, una dintre ele este creșterea costului contracției care se manifestă prin creșterea [ADP] și scăderea | AG~atp |. Se știe că [ADP] crescută încetinește disocierea punților transversale în mușchiul scheletic. Poate creșterea [ADP] și scăderea în consecință a | AG~atp | caracteristică inimii hipertrofiate și defectuoase cauzează disfuncție diastolică? Amintiți-vă că | AG~atp | este mai mică decât în mod normal când [ATP] scade, [ADP] crește, [Pi] crește sau apare orice combinație a acestor modificări (vezi Figura 7-4). S-a testat posibilitatea ca creșterea [ADP] citosolică să fie suficientă pentru a încetini disociarea punților transversale suficient pentru a încetini relaxarea în inima intactă.85-80 Citosolul [ADP] a fost manipulat în preparatele pentru inimă întreg, fără a modifica substanțial niciunul dintre ceilalți regulatori cunoscuți ai contracției, și anume, ATP, Pi, H+ sau Ca2+; viteza de sinteză a ATP din glicoliză a fost de asemenea constantă. În inima normală, acest lucru a fost realizat prin inhibarea chimică a CK în grade diferite, modificând astfel citosolul [ADP]. În inima hipertrofiată din cauza benzării aortice, modificările au fost rezultatul perturbărilor din sistemul CK-PCr, care apar în timpul hipertrofiei și eșecului. În ambele situații, a fost găsită o relație monotonă între creșterea presiunii telediastolice VS și creșterea [ADP] (Figura 7-11). Luate împreună, aceste studii demonstrează că creșterile mediei citosolului [ADP] în absența modificărilor oricăruia dintre ceilalți regulatori cunoscuți ai funcției miofilamentului sunt suficiente pentru a încetini ciclul cross-bridge și pentru a afecta funcția diastolică. Astfel, creșterile [ADP] secundare unei scăderi a [PCr] observate în multe forme de hipertrofie și insuficiență cardiacă pot fi suficiente pentru a încetini ciclul încrucișat și, prin urmare, contribuie la disfuncția diastolică. În mod similar,

costul crescut al contracției în inimile cu mutații FHC explică probabil, în parte, disfuncția diastolică care îi caracterizează fenotipul.

Scăderea capacității de transfer de fosforil pentru a realimenta ATP prin CK și AK crește costul lucrărilor mecanice. Creșterea muncii în inimile de șoarece cu deficit de MM-CK și sMtCK este mai costisitoare din punct de vedere energetic decât pentru inimile de control.80,81 Studiile care utilizează inimi de șoarece normale cu deficit de AK au arătat că, deși fluxul prin reacția CK și glicoliză au crescut pentru a compensa pierderea de AK, a fost utilizat mai mult ATP per contracție în cazul transferului de energie musculară deficitar AK10. transmisia prin CK în interiorul miocitelor este bine ilustrată de vulnerabilitatea electrică crescută a inimii cauzată de eșecul de a furniza ATP prin CK către canalul Katp în inimile de șoarece nule MM-CK.43

O altă consecință este ilustrată de scăderea rezervei contractile în inimile cu activitate CK mai mică de 2%. Relația dintre rezerva de energie și rezerva contractilă a fost definită pentru inima normală, în care rezerva de energie a fost redusă acut prin inhibarea chimică a activității CK.109 Inimile cu niveluri foarte scăzute de activitate CK au mai puțină energie liberă din hidroliza ATP disponibilă pentru a susține o creștere a muncii, au o rezervă contractilă mai mică și folosesc mai multă energie liberă din hidroliza ATP pentru a susține o creștere mai mică a muncii în cazul unei provocări mai mici. Pe baza unor experimente precum acestea în inima normală și în modele animale de insuficiență cardiacă care arată o relație între rezerva de energie prin intermediul sistemului CK și rezerva contractilă a inimii, se pare că scăderea rezervei de energie a inimii umane în deficiență are o corelație funcțională similară. Inima care se defectează este „înfometată de energie” în ceea ce privește capacitatea sa de a resintetiza rapid ATP. Inima săracă în energie nu își poate recruta rezerva contractilă fără a cheltui o cantitate disproporționată de energie.

O consecință a scăderii capacității de creștere a sintezei de ATP, indiferent de cauză, este riscul ridicat de defecțiune mecanică acută în timpul unei creșteri bruște a stării de lucru, un hipoxic.

sau insultă ischemică, sau o aritmie. O demonstrație a susceptibilității mai mari a inimii sărace energetic la stresul acut este rata mai rapidă de pierdere a performanței sistolice în timpul ischemiei cu flux zero în inimile izolate de șoarece cu deficit de gene MM- și sMtCK.110 Un alt exemplu este arătat de studiile infarctului miocardic la șobolan. 18% (un profil nu spre deosebire de fenotipul insuficienței cardiace) la șobolani prin hrănirea lor cu analogul Cr acid P-guanidinopropionic, un inhibitor competitiv al CrT și al reacției CK. Spre deosebire de inimile de șobolan martor care au supraviețuit infarctului miocardic acut, mortalitatea pe 24 de ore a șobolanilor cu un sistem CK-PCr grav compromis a fost de 100%.

INTERVENȚII PROIECTE PENTRU A ALTERA ENERGETICA ÎN INIMA DIN FACILE: NOI STRATEGII PENTRU TERAPIE

Există două lecții importante de învățat din această analiză a energeticii inimii în deficiență utile pentru ghidarea tratamentului medicamentos al inimii decompensate. Prima lecție este că inima defectuoasă are o rezervă limitată de energie și, deși poate crește randamentul de lucru, o face cu un cost mai mare de contracție. Acest lucru crește susceptibilitatea la aritmie și leziuni ischemice. Observațiile clinice conform cărora pacienții tratați cu medicamente care cresc consumul de ATP pentru a susține creșterile acute ale hemodinamicii au rezultate slabe pe termen lung, se explică cel mai simplu prin lipsa rezervei de energie pentru a susține utilizarea crescută cronică a ATP. Cercetarea modalităților de creștere a performanței sistolice sau de reducere a disfuncției diastolice prin manipularea funcției sarcomerului fără creșterea costului tensiunii merită sprijin. Studiile asupra fibrelor piele izolate din inimile explantate de la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică (IDCM) tratați fie cu carvedilol, fie cu metoprolol ilustrează acest punct.112 Tratamentul cu carvedilol a scăzut utilizarea ATP dependentă de tensiune, în timp ce metoprololul nu a îmbunătățit economia contracției. Dezvoltarea activatorilor de miozină care nu măresc costul contracției este o strategie metabolică logică.

O altă abordare farmacologică urmărește să profite de creșterea mică a raportului dintre producția de ATP și O2 consumat pentru glucoză. Medicamentele care schimbă metabolismul de la FAO și către metabolismul glucozei îmbunătățesc eficiența producției de ATP. Medicamente care vizează 3-cetoacil CoA tiolaza

116 (3-KAT), ultima enzimă implicată în p-oxidarea (vezi Figura

7-2), cum ar fi trimetazidina, deplasează metabolismul de la FAO și s-au dovedit promițătoare în conservarea ATP și PCr în timpul ischemiei (vezi capitolul 50).5 Agenții care vizează CPT-1, care transportă FA prin membrana mitocondrială internă - cum ar fi etomoxirul, perhexilina și oxfenicina - toți cresc consumul de glucoză CH7. Un corolar ar părea a fi că scăderea nivelurilor plasmatice de FA și creșterea aportului de glucoză ar fi cardioprotector. Cu toate acestea, acesta poate să nu fie cazul. La pacienții cu IDCM, depleția acută de FA nu a redus OXPHOS și eficiența a scăzut, sugerând că atât glucoza, cât și FA sunt necesare chiar și pentru inima în deficiență.113

Manipularea directă a nucleotidelor de adenină sau a bazinelor de Cr a fost evazivă din punct de vedere clinic. Remarcabil în acest sens este raportul care studiază hipertrofia ventriculară dreaptă experimentală114 care arată că tratamentul cu folat protejează împotriva pierderii nucleotidelor adeninei și a disfuncției diastolice. Mecanismul de bază este nedefinit. Deoarece acidul folic este atât ușor disponibil, cât și ieftin, strategii precum aceasta pot fi utile în încetinirea progresiei către eșec. De asemenea, au fost raportate efecte benefice ale furnizării de D-riboză, un precursor al ATP.115.

În orice strategie rațională, trebuie avut grijă să se potrivească intervenția cu stadiul bolii. Diferitele căi pentru sinteza ATP sunt compromise în momente diferite în evoluția hipertrofiei compensate spre necompensate. Pierderea sistemului de rezervă de energie susținut de CK are loc mai întâi și declanșează o creștere a glicolizei. Deoarece unele modele de hipertrofie nu arată nicio scădere a FAO atunci când consumul de glucoză crește, se pare

că scăderea sintezei de ATP prin FAO este ultima din acest trio care se schimbă. În mod ideal, intervențiile concepute pentru a modifica căile metabolice trebuie să fie corelate cu stadiul disfuncției metabolice, analog cu clasele NYHA.

Trebuie făcute mult mai multe cercetări pentru a testa dacă remodelarea metabolică a inimii în deficiență este stabilă sau se agravează odată cu insuficiența cardiacă avansată, dacă creșterea consumului de glucoză (sau creșterea insuficientă a consumului de glucoză) sau scăderea consumului de acizi grași este primară, dacă există un obiectiv molecular comun pentru toate tipurile de insuficiență cardiacă și dacă strategiile noi bazate pe cunoștințele informate despre remodelarea metabolică umană îmi pot salva. Remodelarea „metabolomului remodelat" în inima în deficiență ar avea un impact clinic semnificativ.

MULȚUMIRI

Autoarea dorește să mulțumească Lindei Johnson pentru munca depusă de pregătire a acestui manuscris, în special pentru ilustrații. Această activitate a fost susținută parțial de fonduri de cercetare de la Departamentul de Medicină, Spitalul Brigham și Womens și National Institutes of Health.

REFERINȚE

deGoma, EM, Vagelos, RH, Fowler, MB, et al. (2006). Terapii emergente pentru managementul insuficienței cardiace decompensate: de la bancă la pat. J Am Coll Cardiol, 48, 2397-2409.

Dyck, JRB și Lopaschuk, GD (2006). Alterările AMPK în fiziologia și patologia cardiacă: inamic sau aliat?. J Physiol, 574(1), 95-112.

Dzeja, PP, Chung, S. și Terzic, A. (2007). Integrarea circuitelor adenilat kinazei, glicolitic și glicogenolitic în energia celulară. În V. Saks (Ed.). Bioenergetica sistemului molecular: energie pentru viață. Weinheim, Germania: Wiley-VCH.

Finck, BN și Kelly, DP (2006). Coactivatori PGC-1: regulatori inductibili ai metabolismului energetic în sănătate și boală. J Clin Invest, 116(3), 615-622.

Fragasso, G. (2007). Inhibarea metabolismului acizilor grași liberi ca țintă terapeutică la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Clin Pract, 61(4), 603-610.

Gustafsson, AB și Gottlieb, RA (2007). Mitocondriile inimii: porțile vieții și ale morții. Cardiovasc Res, 77, 334-343.

Huss, JM și Kelly, DP (2004). Semnalizarea receptorilor nucleari și energia cardiacă. Circ Res, 95(6), 568-578.

Huss, JM și Kelly, DP (2005). Metabolismul energetic mitocondrial în insuficiența cardiacă: o chestiune de echilibru. J Clin Invest, 115(3), 547-555.

Ingwall, JS (2006). Energetica inimii defectuoase: noi perspective folosind modificarea genetică la șoarece. Archives Des Maladies Du Coeur Et Des vaisseaux, 99(9), 839-847.

Ingwall, JS și Weiss, RG (2004). Este înfometată energia inimii care eșuează? Circ Res, 95(2), 135-145.

Ingwall, JS (2006). Pe ipoteza că inima care eșuează este înfometată de energie: lecții învățate din metabolismul ATP și al creatinei. Curr Hypertens Rep, 8(6), 457-464.

Kodde, IF, van der Stok, J., Smolenski, RT, și colab. (2006). Reglarea metabolică și genetică a preferinței substratului energetic cardiac. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol, 146, 26-39.

Liu, T. și O'Rourke, B. (2009). Reglarea Ca2+ mitocondrial și efectele sale asupra energiei și echilibrului redox în inima normală și în deficiență. J Bioener Biomembr, 41(2), 127-132.

Maack, C. și O'Rourke, B. (2007). Cuplajul excitație-contracție și energia mitocondrială. Basic Res Cardiol, 102, 369-392.

Marin-Garcia, J., & Goldenthal, MJ (2008). Centralitatea mitocondrială în insuficiența cardiacă. Heart Fail Rev, 13, 137-150.

Neubauer, S. (2007). Inima slăbită — un motor fără combustibil. N Engl J Med, 356(11), 1140-1151.

Stanley, WC, Recchia, FA și Lopaschuk, GD (2005). Metabolismul substratului miocardic în inima normală și insuficientă. Physiol Rev, 85(3), 1093-1129.

Taegtmeyer, H., Wilson, CR, Razeghi, P., et al. (2005). Energetică metabolică și genetică în inimă. Ann NY Acad Sci, 1047, 208-218.

Taha, M. și Lopaschuk, GD (2007). Alterări ale metabolismului energetic în cardiomiopatii. Ann Med, 39(8), 594-607.

Tsutsui, H. (2006). Stresul oxidativ mitocondrial și insuficiența cardiacă. Intern Med, 45(13), 809-813.

van Bilsen, M., Smeets, PJ, Gilde, AJ, et al. (2004). Remodelarea metabolică a inimii în deficiență: sindromul de epuizare cardiacă? Cardiovasc Res, 61(2), 218-226.

Ventura-Clapier, RF, Garnier, A., & Veksler, V. (2004). Metabolismul energetic în insuficiența cardiacă. J Physiol, 555, 1-15.

Young, LH, Li, J., Baron, SJ, și colab. (2005). Protein kinaza activată de AMP: o cale cheie de semnalizare a stresului în inimă. Trends Cardiovasc Med, 15(3), 110-118.

Bittl, JA și Ingwall, JS (1985). Vitezele de reacție ale creatinkinazei și sintezei ATP în inima izolată de șobolan. Un studiu de transfer de magnetizare RMN 31P. J Biol Chem, 260(6), 3512-3517.

De Sousa, E., Veksler, V., Minajeva, A., et al. (1999). Alterări subcelulare ale creatinkinazei. Implicații în insuficiența cardiacă. Circ Res, 85(1), 68-76.

Balaban, RS, Kantor, HL, Katz, LA, et al. (1986). Relația dintre lucru și metabolitul fosfat în inima mamiferelor ritmate in vivo. Science, 232(4754), 1121-1123.

Gong, G., Liu, J., Liang, P., și colab. (2003). Capacitatea de oxidare în inimile în deficiență. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 285, 541-548.

Ingwall, JS (2002). ATP și inima. Boston: Kluwer Academic, Norwell MA.

Ingwall, JS, Kramer, MF, Fifer, MA, et al. (1985). Sistemul creatin kinazei în miocardul uman normal și bolnav. N Engl J Med, 313(17), 1050-1054.

Nascimben, L., Ingwall, JS, Pauletto, P., et al. (1996). Sistemul creatin kinazei în miocardul uman defectuos și nedefectuos. Circulation, 94(8), 1894-1901.

Tian, R., Nascimben, L., Kaddurah-Daouk, R., et al. (1996). Epuizarea rezervei de energie prin reacția creatinkinazei în timpul evoluției insuficienței cardiace la hamsterii cardiomiopatici. J Mol Cell Cardiol, 28(4), 755-765.

Degens, H., de Brouwer, KF, Gilde, AJ, et al. (2006). Metabolismul cardiac al acizilor grași este păstrat în inima de șobolan hipertrofică compensată. Basic Res Cardiol, 101(1), 17-26.

Lei, B., Lionetti, V., Young, ME, et al. (2004). Reglarea scăzută paradoxală a căii de oxidare a glucozei, în ciuda fluxului îmbunătățit în insuficiența cardiacă severă. J Mol Cell Cardiol, 36(4), 567-576.

Sorokina, N., O'Donnell, JM, McKinney, RD, et al. (2007). Recrutarea căilor compensatorii pentru a susține fluxul oxidativ cu activitate redusă a carnitinei palmitoiltransferazei I caracterizează ineficiența metabolismului energetic în inimile hipertrofiate. Tiraj, 115, 2033-2041.

Osorio, JC, Stanley, WC, Linke, A., și colab. (2002). Deteriorarea oxidării acizilor grași miocardici și expresia redusă a proteinei a receptorului X alfa retinoidului în insuficiența cardiacă indusă de stimulare. Circulation, 106(5), 606-612.

O'Donnell, JM, Fields, AD, Sorokina, N., et al. (2008). Absența oxidării endogene a lipidelor în insuficiența cardiacă în stadiu incipient expune limite în stocarea și turnover-ul lipidelor. J Mol Cell Cardiol, 44(2), 315-322.

Nain, S., Ling, B., Alcorn, J., și colab. (2008). Factori biochimici care limitează energia miocardică într-un genotip de pui selectat pentru creștere rapidă. Comp Biochem Physiol, 149(1), 36-43.

Shen, W., Asai, K., Uechi, M., et al. (1999). Pierderea progresivă a ATP miocardic din cauza unei pierderi de purine totale în timpul dezvoltării insuficienței cardiace la câini: un rol compensator pentru pierderea paralelă de creatină. Tiraj, 100, 2113-2118.

Zimmer, HG, Trendelenburg, C., Kammermeier, H., et al. (1973). Sinteza de novo a nucleotidelor miocardice de adenină la șobolan. Accelerație în timpul recuperării din deficiența de oxigen. Circ Res, 32(5), 635-642.

Wu, F., Zhang, J. și Beard, DA (2009). Fenomenele observate experimental privind energia cardiacă în insuficiența cardiacă reiese din simulări ale metabolismului cardiac. Proc Natl Acad Sci USA, 106(17), 7143-7148.

Neill, WA și Ingwall, JS (1986). Stabilizarea unei tulburări a metabolismului adenozin trifosfat în timpul ischemiei parțiale susținute în inima câinelui. J Am Coll Cardiol, 8(4), 894-900.

Bishop, SP și Altschuld, RA (1970). Creșterea metabolismului glicolitic în hipertrofia cardiacă și insuficiență congestivă. Am J Physiol, 218(1), 153-159.

Abraham, MR, Selivanov, VA, Hodgson, DM, et al. (2002). Cuplarea energiei celulare cu detectarea metabolică a membranei. Semnalizarea integrativă prin fosfotransferul creatin kinazei perturbată de knock-out-ul genei M-CK. J Biol Chem, 277(27), 24427-24434.

Hoyer, K., Krenz, M., Robbins, J., şi colab. (2007). Schimbările izoenzimelor lanțului greu al miozinei din inima șoarecelui au ca rezultat creșterea eficienței energetice. J Mol Cell Cardiol, 42(1), 214-221.

Radke, MH, Peng, J., Wu, Y., și colab. (2007). Deleția țintită a regiunii N2B titinei duce la disfuncție diastolică și atrofie cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 104(9), 3444-3449.

Allard, MF, Parsons, HL, Saeedi, R., et al. (2007). AMPK și adaptarea metabolică a inimii la suprasolicitarea presiunii. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, 140-148.

Allard, MF, Schonekess, BO, Henning, SL și colab. (1994). Contribuția metabolismului oxidativ și a glicolizei la producția de ATP în inimile hipertrofiate. Am J Physiol, 267 (2 pt 2), H742-H750.

Nascimben, L., Ingwall, J., Lorell, B., şi colab. (2004). Mecanisme pentru creșterea glicolizei în inima hipertrofiată de șobolan. Hipertensiune arterială, 44, 662-667.

Neglia, D., De Caterina, A., Marraccini, P., et al. (2007). Rezerva metabolică miocardică afectată și flexibilitatea selecției substratului în timpul stresului la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H3270-H3278.

Tian, R., & Abel, ED (2001). Răspunsurile inimilor cu deficit de GLUT4 la ischemie subliniază importanța glicolizei. Circulation, 103(24), 2961-2966.

Zhang, J., Duncker, DJ, Ya, X., și colab. (1995). Efectul hipertrofiei ventriculare stângi secundară supraîncărcării cronice de presiune asupra captării miocardice transmurale de 2-deoxiglucoză. Un studiu spectroscopic RMN 31P. Circulation, 92, 1274-1283.

Zhang, J., Wilke, N., Wang, Y., și colab. (1996). Consecințele funcționale și bioenergetice ale remodelării ventriculare stângi postinfarct într-un nou studiu RMN model porcin și 31P-MRS. Circulation, 94(5), 1089-1100.

Chandler, MP, Kerner, J., Huang, H., și colab. (2004). Insuficiența cardiacă de severitate moderată nu implică o reglare în jos a oxidării acizilor grași miocardici. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287(4), H1538-H1543.

Tian, R., Musi, N., D'Agostino, J., et al. (2001). Creșterea activității protein kinazei activate de adenozin monofosfat în inimile de șobolan cu hipertrofie de supraîncărcare a presiunii. Circulație, 104(14), 1664-1669.

Luptak, I., Balschi, JA, Xing, Y., et al. (2005). Scăderea rezervei contractile și metabolice în inimile receptor-alfa-nule activate de proliferator de peroxizomi poate fi salvată prin creșterea transportului și utilizării glucozei. Circulation, 112(15), 2339-2346.

Liao, R., Jain, M., Cui, L., et al. (2002). Supraexprimarea GLUT1 specifică cardiacă previne dezvoltarea insuficienței cardiace din cauza supraîncărcării presiunii la șoareci. Circulation, 106, 2125-2131.

Kong, SW, Bodyak, N., Yue, P., și colab. (2005). Profiluri de expresie genetică în timpul hipertrofiei cardiace fiziologice și patologice și insuficienței cardiace la șobolani. Physiol Genomics, 21, 31-42.

Murakami, Y., Zhang, Y., Cho, YK, și colab. (1999). Oxigenarea miocardică în timpul stărilor de lucru ridicate la inimile cu remodelare postinfarct. Circulation, 99(7), 942-948.

Murray, AJ, Cole, MA, Lygate, CA, și colab. (2008). Creșterea proteinelor de decuplare mitocondrială, decuplarea respiratorie și scăderea eficienței în inima de șobolan cu infarct cronic. J Mol Cell Cardiol, 44, 694-700.

Murray, AJ, Edwards, LM și Clarke, K. (2007). Mitocondriile și insuficiența cardiacă. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 10, 704-711.

Sheeran, FL și Pepe, S. (2006). Deficiență de energie în inima în deficiență: leagă specii reactive de oxigen crescute și întreruperea ratei de fosforilare oxidativă. Biochim Biophys Acta, 1757, 543-552.

Martin, M., Gomez, MA, Guillen, F., și colab. (2000). Deficiențe miocardice de carnitină și carnitin palmitoiltransferază la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Biochim Biophys Acta, 1502, 330-336.

Rennison, JH, McElfresh, TA, Okere, IC și colab. (2008). Activitatea îmbunătățită a acil-CoA dehidrogenazei este asociată cu îmbunătățirea funcției mitocondriale și contractile în insuficiența cardiacă. Cardiovasc Res, 79, 331-340.

Pound, KM, Sorokina, N., Ballal, K., și colab. (2009). Competiția substrat-enzimă atenuează fluxul anaplerotic suprareglat prin enzima malică în inima hipertrofiată de șobolan și restabilește conținutul de triacilgliceride: atenuarea anaplerozei reglate în sens pozitiv în hipertrofie. Circ Res, 104(6), 805-812.

Puigserver, P. și Spiegelman, BM (2003). Coactivator gamma 1 alfa (PGC-1 alfa): coactivator transcripțional și regulator metabolic. Endocr Rev, 24(1), 78-90.

Garnier, AZJ, Fortin, D., N'Guessan, B., et al. (2009). Controlul prin factori circulanți ai funcției mitocondriale și a cascadei de transcripție în insuficiența cardiacă. Un rol pentru endotelina-1 și angiotensina-II. Circ Heart Fail, (în presă).

Garnier, A., Fortin, D., Delomenie, C., et al. (2003). Factori de transcripție mitocondriali deprimați și capacitatea oxidativă la mușchii cardiaci și scheletici cu defecțiune la șobolan. J Physiol, 551 (pt 2), 491-501.

Huss, JM, Imahashi, K., Dufour, CR, et al. (2007). Receptorul nuclear ERRa este necesar pentru adaptarea bioenergetică și funcțională la suprasolicitarea presiunii cardiace. Cell Metab, 6, 25-37.

Sano, M., Izumi, Y., Helenius, K., et al. (2007). Menage a trois 1 este critic pentru funcţia transcripţională a coactivatorului PPARy 1. Cell Metab, 5, 129-142.

Sano, M., Wang, SC, Shirai, M., et al. (2004). Activarea Cdk9 cardiacă reprimă PGC-1 și conferă o predispoziție la insuficiență cardiacă. EMBO J, 23(17), 3559-3569.

Burkart, EM, Sambandam, N., Han, X., și colab. (2007). Receptorii nucleari PPARp/a și PPARa direcționează programe de reglare metabolică distincte în inima șoarecelui. J Clin Invest, 117(12), 3930-3939.

Son, NH, Park, TS, Yamashita, H., și colab. (2007). Expresia cardiomiocitelor a PPARy duce la disfuncție cardiacă la șoareci. J Clin Invest, 117(10), 2791-2801.

Dufour, CR, Wilson, BJ, Huss, JM, et al. (2007). Orchestrarea la nivelul genomului a funcției cardiace de către receptorii nucleari orfani ERRa și y. Cell Metab, 5, 345-356.

Alaynick, WA, Kondo, RP, Xie, W., și colab. (2007). ERRy direcționează și menține tranziția către metabolismul oxidativ în inima postnatală. Cell Metab, 6, 13-24.

Arany, Z., He, H., Lin, J., și colab. (2005). Coactivatorul transcripțional PGC-1a controlează starea energetică și funcția contractilă a mușchiului cardiac. Cell Metab, 1, 259-271.

Lehman, JJ, Boudina, S., Banke, NH, et al. (2008). Coactivatorul transcripțional PGC-1a este esențial pentru oxidarea maximă și eficientă a acizilor grași mitocondriali cardiaci și homeostazia lipidelor. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 295(1), H185-H196.

Arany, Z., Novikov, M., Chin, S., și colab. (2006). Constricția aortică transversală duce la insuficiență cardiacă accelerată la șoarecii care nu au coactivatorul PPARy 1a. Proc Natl Acad Sci USA, 103(26), 10086-10091.

Hansson, A., Hance, N., Dufour, E., și colab. (2004). O schimbare a metabolismului precede creșterea biogenezei mitocondriale în inimile de șoarece cu deficit de lanț respirator. Proc Natl Acad Sci USA, 101(9), 3136-3141.

van den Bosch, BJ, van den Burg, CM, Schoonderwoerd, K., et al. (2005). Absența regională a mitocondriilor care provoacă epuizarea energiei în miocardul șoarecilor knockout proteinei LIM musculare. Cardiovasc Res, 65(2), 411-418.

Saupe, KW, Spindler, M., Hopkins, JC, et al. (2000). Consecințele cinetice, termodinamice și de dezvoltare ale ștergerii izoenzimelor creatin kinazei din inimă. Cinetica de reacție a izoenzimelor creatin kinazei din inima intactă. J Biol Chem, 275(26), 19742-19746.

Saupe, KW, Spindler, M., Tian, R., et al. (1998). Energetică cardiacă afectată la șoareci care nu au izoenzime specifice mușchilor ale creatinkinazei. Circ Res, 82(8), 898-907.

Lehman, JJ, Barger, PM, Kovacs, A., et al. (2000). Receptorul gamma coactivator-1 activat de proliferator de peroxizomi promovează biogeneza mitocondrială cardiacă. J Clin Invest, 106(7), 847-856.

Russell, LK, Mansfield, CM, Lehman, JJ și colab. (2004). Inducerea specifică cardiacă a receptorului gamma coactivator-1a activat de proliferatorul peroxizomului coactivator transcripțional promovează biogeneza mitocondrială și cardiomiopatia reversibilă într-o manieră dependentă de stadiul de dezvoltare. Circ Res, 94(4), 525-533.

Shen, W., Spindler, M., Higgins, M., și colab. (2005). Scăderea nivelurilor de creatină și modificările izoenzimei creatin kinazei în inima în deficiență sunt reversibile: reglare post-transcripțională complexă a componentelor sistemului CK. J Mol Cell Cardiol, 39(3), 537-544.

Tian, R., Christe, ME, Spindler, M., et al. (1997). Rolul MgADP în dezvoltarea disfuncției diastolice în inima intactă de șobolan care bate. J Clin Invest, 99(4), 745-751.

Tian, R., Nascimben, L., Ingwall, JS, et al. (1997). Eșecul de a menține o concentrație scăzută de ADP afectează funcția diastolică în inimile de șobolan hipertrofiate. Circulation, 96(4), 1313-1319.

Herrmann, G. și Decherd, M. (1939). Natura chimică a insuficienței cardiace. Ann Intern Med, 12, 1233-1244.

Pool, PE, Spann, JF, Jr., Buccino, RA, et al. (1967). Fosfatul miocardic de mare energie se depozitează în hipertrofia cardiacă și insuficiență cardiacă. Circ Res, 21(3), 365-373.

Ingwall, JS (1984). Miocardul hipertrofiat acumulează izoenzima MB-creatin kinaza. Eur Heart J, 5 (suppl. F), 129-139.

Sykut-Cegielska, J., Gradowska, W., Mercimek-Mahmutoglu, S., et al. (2004). Caracteristicile biochimice și clinice ale sindroamelor cu deficit de creatină. Acta Biochim Pol, 51(4), 875-882.

Neubauer, S., Remkes, H., Spindler, M., și colab. (1999). Reglarea descendentă a co-transportatorului Na(+)-creatinei în miocardul uman defectuos și în insuficiența cardiacă experimentală. Tiraj, 100, 1847-1850.

Ten Hove, M., Chan, S., Lygate, C., și colab. (2005). Mecanisme de epuizare a creatinei în inima de șobolan cu defecțiune cronică. J Mol Cell Cardiol, 38(2), 309-313.

Cullen, ME, Yuen, AH, Felkin, LE, et al. (2006). Expresia miocardică a genei argininei:glicină amidinotransferazei este crescută în insuficiența cardiacă și normalizată după recuperare: implicații potențiale pentru sinteza locală de creatină. Circulație, 114(suppl. 1), I16-I20.

Braissant, O., Henry, H., Villard, AM, et al. (2005). Sinteza și transportul creatinei în timpul embriogenezei de șobolan: expresia spațio-temporală a AGAT, GAMT și CT1. BMC Dev Biol, 5(1), 9.

Boehm, E., Chan, S., Monfared, M., et al. (2003). Activitatea și conținutul transportorului de creatină în inima șobolanului suplimentată și epuizată de creatină. Am J Physiol Endocrinol Metab, 284(2), E399-E406.

Strutz-Seebohm, N., Shojaiefard, M., Christie, D., et al. (2007). PIKfyve în reglarea mediată de SGK1 a transportorului de creatină SLC6A8. Cell Physiol Biochem, 20(6), 729-734.

Weiss, RG, Chatham, JC, Georgakopolous, D., și colab. (2002). O creștere a raportului PCr/ATP miocardic la șoarecii GLUT4 nul. FASEB J, 16(6), 613-615.

Tran, TT, Dai, W. și Sarkar, HK (2000). Ciclosporina A inhibă absorbția de creatină prin modificarea expresiei de suprafață a transportorului de creatină. J Biol Chem, 275(46), 35708-35714.

Pinz, I., Ostroy, SE, Hoyer, K., et al. (2008). Pierderea de energie indusă de calcineurină într-un model de șoarece transgenic de insuficiență cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294(3), H1459-H1466.

Weiss, RG, Gerstenblith, G. și Bottomley, PA (2005). Fluxul de ATP prin creatinkinaza în inima umană normală, stresată și eșuată. Proc Natl Acad Sci USA, 102(3), 808-813.

ten Hove, M., Lygate, CA, Fischer, A., et al. (2005). Rezervă inotropă redusă și susceptibilitate crescută la ischemie cardiacă/leziune de reperfuzie la șoarecii knockout cu

guanidinoacetat-N-metiltransferază cu deficit de fosfocreatina. Circulation, 111(19), 2477-2485.

Wallis, J., Lygate, CA, Fischer, A., și colab. (2005). Concentrațiile supranormale de creatină și fosfocreatină miocardică duc la hipertrofie cardiacă și insuficiență cardiacă: informații de la șoarecii transgenici care supraexprimă transportor de creatină. Circulation, 112(20), 3131-3139.

Crozatier, B., Badoual, T., Boehm, E., et al. (2002). Rolul creatin kinazei în cuplarea excitație-contracție cardiacă: studii la șoareci cu deficiență de creatin kinază. FASEB J, 16(7), 653-660.

Nahrendorf, M., Streif, JU, Hiller, KH, et al. (2006). RMN-ul cardiac funcțional multimodal la șoarecii cu deficit de creatin kinază dezvăluie anomalii subtile ale perfuziei și mecanicii miocardice. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 290(6), H2516-H2521.

Lygate, CA, Hunyor, I., Medway, D., și colab. (2009). Fenotipul cardiac al șoarecilor knockout creatin kinazei mitocondriale este modificat pe un fundal genetic pur C57BL/6. J Mol Cell Cardiol, 46(1), 93-99.

Park, SJ, Zhang, J., Ye, Y., și colab. (2002). Exprimarea creatinkinazei miocardice după suportul dispozitivului de asistare a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 39(11), 1773-1779.

Smith, SH, Kramer, MF, Reis, I., și colab. (1990). Modificări regionale ale creatinkinazei și mărimii miocitelor în hipertrofia cardiacă hipertensivă și nehipertensivă. Circ Res, 67(6), 1334-1344.

Janssen, E., Dzeja, PP, Oerlemans, F., et al. (2000). Deleția genei adenilat kinazei 1 perturbă economia energetică musculară în ciuda rearanjamentului metabolic. EMBO J, 19(23), 6371-6381.

Tian, R., & Ingwall, JS (1996). Baza energetică pentru reducerea rezervei contractile în inimile izolate de șobolan. Am J Physiol, 270 (4 pt 2), H1207-H1216.

Hopkins, J., Miao, W. şi Ingwall, J. (1998). Efecte paradoxale ale deleției creatinkinazei asupra funcției sistolice și diastolice în ischemie. Circulation, 98(17), I-758.

Horn, M., Remkes, H., Stromer, H., şi colab. (2001). Depleția cronică a fosfocreatinei de către analogul creatinei beta-guanidinopropionat este asociată cu o mortalitate crescută și pierderea de ATP la șobolani după infarct miocardic. Circulation, 104(15), 1844-1849.

Brixius, K., Lu, R., Boelck, B., et al. (2007). Tratamentul cronic cu carvedilol îmbunătățește consumul de ATP dependent de Ca(2+) în preparatele cu fibre triton X-skinned ale miocardului uman. J Pharmacol Exp Ther, 322(1), 222-227.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., și colab. (2006). Epuizarea acizilor grași liberi scade acut activitatea cardiacă și eficiența în insuficiența cardiacă cardiomiopatică. Circulation, 114(20), 2130-2137.

Lamberts, RR, Caldenhoven, E., Lansink, M., et al. (2007). Conservarea funcției diastolice în hipertrofia ventriculară dreaptă indusă de monocrotalină la șobolani. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293(3), H1869-H1876.

Maccarter, D., Vijay, N., Washam, M., și colab. (2008). D-riboza ajută la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică avansată. Int J Cardiol, 137, 79-80.

Liao, R., Nascimben, L., Friedrich, J., et al. (1996). Scăderea rezervei de energie într-un model animal de cardiomiopatie dilatată. Relația cu performanța contractilă. Circ Res, 78(5), 893-902.

Ingwall, JS (2002). ATP și inima: o privire de ansamblu. ATP și inima. Norwell, Mass: Kluwer Academic.

CAPITOLUL 8

Mecanisme moleculare și celulare pentru recuperarea miocardică

Veli K. Topkara și Douglas L. Mann

Studiile clinice au arătat că terapiile medicale și cu dispozitive care reduc morbiditatea și mortalitatea insuficienței cardiace conduc, de asemenea, la o recuperare a miocardului insuficiență (caseta 8-1), care se caracterizează anatomic printr-o revenire a volumului și a masei ventriculului stâng (VS) la valori normale (vezi capitolul 15) și o schimbare a relației dintre volumul diastolic VS și presiunea terminală diastolică stângă (figura 8-1). În lipsa unui termen mai bun, procesul de recuperare a miocardului, care cuprinde o multitudine de modificări la nivel molecular, celular, tisular și de organ, a fost denumit „remodelare inversă”. în urma terapiei farmacologice sau cu dispozitive. Importanța înțelegerii acestor schimbări la nivel molecular de bază este că ele pot duce la identificarea de noi ținte terapeutice pentru tratarea/reversarea insuficienței cardiace.

În anii 1980 și începutul anilor 1990, se credea în general că, odată ce inima a devenit semnificativ dilatată, nicio formă de terapie nu ar putea inversa acest proces într-un mod semnificativ, ceea ce a condus la conceptul general acceptat de cardiomiopatie ireversibilă, în stadiu terminal. Conceptul de remodelare inversă a apărut la începutul anilor 1990, pe baza unor cazuri anecdotice ale pacienților care au prezentat o recuperare substanțială a funcției ventriculare după descărcarea mecanică cu dispozitive de asistență ventriculară stângă (LVAD). inimi de la pacienți care au suferit suport LVAD2, ceea ce implică faptul că inima nu a fost pur și simplu descărcată, ci mai degrabă că au existat modificări fundamentale în proprietățile biologice ale inimii care au permis ventriculului să revină la dimensiunea și forma normală. Aceste observații timpurii cu dispozitive au fost apoi

oglindite de studii la pacienții cu insuficiență cardiacă care au fost tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și p-blocante, la care au existat scăderi semnificative ale volumului diastolic VS, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo5-7. invariabil în deces sau transplant cardiac și a stimulat un interes mai mare pentru înțelegerea proceselor biologice care sunt responsabile pentru restabilirea structurii și funcției cardiace normale.

Acum se recunoaște că „remodelarea inversă” sau recuperarea miocardică poate fi recunoscută și definită printr-o serie de modificări care apar în interiorul cardiocitelor (adică, celulele cardiace rezidente, inclusiv miocite cardiace, fibroblaste, celule endoteliale), în compoziția miocardului VS și în geometria ventriculului stâng (cașa poate duce în cele din urmă la îmbunătățirea funcției ventriculare). și chiar recuperarea clinică susținută din insuficiența cardiacă în cazuri selectate. Cu toate acestea, subliniază faptul că multe dintre modificările celulare și moleculare care apar în timpul procesului de recuperare a miocardului apar în absența recuperării clinice susținute a pacientului. Motivele acestei observații sunt necunoscute, dar se pot referi la o masă inadecvată de miocite cardiace care sunt necesare pentru a susține o funcție adecvată a pompei VS. Deși s-a cheltuit timp și efort considerabil de cercetare

semnalizarea 120 p-adrenergică și citoscheletul, toate acestea putând interacționa într-un mod extrem de complex în miocitul cardiac pentru a produce disfuncție contractilă. În secțiunea care urmează, vom trece în revistă literatura experimentală și clinică, care sugerează că modificările biologiei și contractilitatea miocitelor cardiace defectuoase sunt

CH 8 reversibil în urma terapiilor farmacologice convenționale și/sau a tratamentului cu dispozitive cardiace, inclusiv LVAD, terapia de resincronizare cardiacă (CRT) și dispozitive de suport cardiac (Tabelul 8-1).

CASETA 8-1 Metode farmacologice, dispozitive și chirurgicale care duc la remodelarea inversă

Remodelare inversă farmacologică

P-blocante*

inhibitori ECA*

Blocante ale receptorilor de angiotensină* Antagoniști aldosteronului*

Hidralazină/izosorbid*

Remodelare inversă bazată pe dispozitiv

Dispozitive mecanice de asistență circulatorie

Pulsând*

Continuu*

Terapie de resincronizare cardiacă*

Dispozitive de suport cardiac

Remodelare chirurgicală inversă

Revascularizare miocardică Ventriculectomie parțială

Reconstrucție ventriculară chirurgicală (SVR)

Repararea valvei mitrale

Hipertrofia miocitelor cardiace

Una dintre componentele esențiale ale procesului de remodelare a VS este dezvoltarea hipertrofiei miocitelor cardiace, care se caracterizează morfologic prin adăugarea de sarcomere în serie sau paralelă ca răspuns la suprasolicitarea hemodinamică, ducând la dezvoltarea hipertrofiei excentrice sau concentrice, respectiv (Figura 8-2). Deși informațiile sunt limitate, există dovezi că regresia hipertrofiei miocitelor care are loc după descărcarea hemodinamică este însoțită de modificări ale nivelurilor de activare și/sau activitate ale protein kinazelor care sunt legate de creșterea celulelor, inclusiv kinaza reglată extracelulară-1 (ERK-1) și ERK-2, p38-3 și regulator negativ al SK-138 (figura 16P38). hipertrofie) și factori de transcripție (GATA4) care sunt legați de creșterea hipertrofică.17 Sprijin suplimentar pentru conceptul de reversibilitate a hipertrofiei miocitelor cardiace a fost demonstrat în mod repetat în studii de intervenție farmacologică pe modele animale de insuficiență cardiacă, care au arătat că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și p-blocantele pot inversa utilizarea hipertrofiei cardiace remodelate.1281 LVAD-urile la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal ne-au extins foarte mult înțelegerea procesului de remodelare inversă la nivel celular la oamenii cu insuficiență cardiacă (vezi și capitolul 56). Studiile clinice de la pacienți supuși implantării LVAD au arătat în mod constant o regresie a hipertrofiei miocitelor cu suport circulator mecanic (Figura 8-4),17,21-25, deși un studiu a demonstrat o ușoară creștere a diametrului miocitelor.26 În mod similar, tratamentul cu dispozitive de suport cardiac a redus semnificativ în mod semnificativ insuficiența cardiacă miocitelor. timp de 3 luni s-a demonstrat că atenuează creșterea miocitelor cardiace la unii pacienți cu insuficiență cardiacă.28

FIGURA 8-1 Relația-volum presiune ventriculară finală diastolică, deplasată inițial spre dreapta în insuficiența cardiacă, se schimbă, în timp, înapoi spre normal. A, Relații medii ale volumului presiunii finale-diastolice de la inimile umane normale, de la inimi care nu sunt susținute cu LVAD, inimi susținute cu un LVAD pentru mai puțin de 40 de zile și inimi susținute cu un LVAD pentru mai mult de 40 de zile. B,

Dimensiunea inimii, indexată cu V30, volumul necesar pentru a atinge o presiune diastolică finală de 30 mm Hg în funcție de durata suportului LVAD de la inimile individuale (vezi insertul pentru cheia simbolului). De asemenea, sunt afișate valorile de la inimile normale și de la inimile care nu sunt acceptate de LVAD. La baza reducerii dimensiunii inimii se află regresia hipertrofiei celulare. C, Secțiune transversală a miocardului uman normal. D, In insuficienta cardiaca cronica miocitele sunt marcat hipertrofice. E, După suportul LVAD, hipertrofia miocardică VS regresează (area secțiunii transversale a miocitelor individuale este redusă). Se observă, de asemenea, o creștere a fibrozei interstițiale. Toate probele de miocard utilizate pentru CE au fost fixate într-o stare neîncărcată. (De la Madigan JD, Barbone A, Choudhri AF, et al. Cursul de timp al remodelării inverse a ventriculului stâng în timpul sprijinului cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:902-908.)

MicroARN-urile (miARN-urile) sunt ARN-uri necodificatoare care reglează expresia genelor la nivel posttranscripție prin promovarea degradării ARNm sau prin inhibarea translației proteinelor din ARNm. Studii recente au identificat un rol potențial important pentru miARN-uri în ceea ce privește modularea creșterii hipertrofice cardiace în inimă.29 Prin urmare, este de interes faptul că atât în modelele de șobolan de descărcare mecanică, cât și în inimile umane care au fost susținute cu LVADs există o revenire a nivelului de exprimare a miARN-urilor către valori normale.30-31 Matkovich și colab. a scăzut expresia miR-195 în comparație cu pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal.31 Având în vedere că supraexprimarea miR-195 in vitro a fost capabilă să inducă creșterea hipertrofică în cardiomiocitele ventriculare neonatale și că șoarecii transgenici cu supraexpresie cardiacă restricționată a miR-195 au avut o creștere dramatică a mărimii miocitelor normale, comparativ cu miR-193, a contribuit la inversarea dimensiunii normale a miocitelor193. fenotipul insuficientei cardiace. Luate împreună, agregatul

CASETA 8-2 Prezentare generală a procesului de remodelare inversă

Inversarea defectelor miocitelor

Hipertrofie

Expresia genelor fetale

Desensibilizare p-adrenergică

Miocitoliza

Cuplarea excitație-contracție Proteinele citoscheletice

Inversarea defectelor miocardice

Modificări ale matricei extracelulare

Degradarea matricei

Fibroza de înlocuire

Angiogeneza

Inversarea geometriei anormale a VS

dilatarea VS

subțierea peretelui LV

Incompetența valvei mitrale Datele experimentale și clinice sugerează că hipertrofia miocitelor cardiace care apare în insuficiența cardiacă este un proces reversibil, care a dat naștere conceptului de „plasticitate" fenotipului miocitelor cardiace hipertrofiate/deficiente (revizuit în Swynghedauw33).

Expresia genei miocitelor

Modificările morfologice care apar într-un miocit cardiac hipertrofiat sunt însoțite de o serie de modificări ale biologiei miocitelor care sunt secundare reactivării portofoliilor de gene, inclusiv peptide natriuretice atriale sau de tip B (ANP, BNP), lanțul greu al miozinei P (P-MHC) și a-actinei a-scheletice postnatale, care nu sunt exprimate în mod normal SK. Reactivarea acestor gene fetale, așa-numitul program de gene fetale, este, de asemenea, însoțită de reglarea în jos a unui număr de gene, în special a reticulului sarcoendoplastic Ca2+ ATPaza (SERCA) și a-MHC, care sunt exprimate în mod normal în inima adultului. Literatura existentă sugerează că multe dintre modificările expresiei genelor sunt reversibile cu terapiile farmacologice care s-au dovedit că îmbunătățesc rezultatele pacienților. Tratamentul cu inhibitori ai ECA sau ARA au fost asociate cu o creștere a a-MHC și o scădere a P-MHC la nivel transcripțional în modelele experimentale de insuficiență cardiacă. cea a SERCA și a-MHC la nivelul ARNm (Figura 8-5).36

S-au observat, de asemenea, modificări ale expresiei genice anormale cu utilizarea dispozitivelor mecanice de asistență circulatorie (Tabelul 8-2). De exemplu, când profilarea expresiei genelor a fost efectuată la pacienții cu transplant înainte și după suportul LVAD, a existat o reducere semnificativă a P-MHC, a-SKA și BNP la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică care au primit suport LVAD, în timp ce nu au fost observate diferențe la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. în expresia unei varietăți de gene sarcomere în inimile pacienților cu cardiomiopatie ischemică și neischemică susținută de LVAD, în timp ce expresia ARNm P-MHC a fost redusă, în concordanță cu rapoartele anterioare.38 Într-o cohortă selectată

B

FIGURA 8-2 Modele de hipertrofie a miocitelor cardiace. A, Morfologia miocitelor cardiace ca răspuns la presiunea hemodinamică și supraîncărcarea de volum. Modificări distincte fenotipic ale morfologiei miocitelor apar ca răspuns la tipul de supraîncărcare hemodinamică care este suprapusă. Când supraîncărcarea se datorează preponderent creșterii presiunii, creșterea stresului peretelui sistolic duce

la adăugarea paralelă de sarcomere și lărgirea miocitelor cardiace. Când supraîncărcarea se datorează preponderent unei creșteri a volumului ventricular, creșterea stresului peretelui diastolic duce la adăugarea în serie a sarcomerelor și, astfel, la prelungirea miocitelor cardiace. B, Modelul de remodelare cardiacă care apare ca răspuns la suprasolicitarea hemodinamică depinde de natura stimulului incitator. Când supraîncărcarea se datorează preponderent creșterii presiunii (de exemplu, cu hipertensiune arterială sistemică sau stenoză aortică), creșterea stresului peretelui sistolic duce la adăugarea paralelă de sarcomere și lărgirea miocitelor cardiace, rezultând hipertrofie cardiacă concentrică. Când supraîncărcarea se datorează în principal creșterii volumului ventricular, creșterea stresului peretelui diastolic duce la adăugarea în serie de sarcomere, alungirea miocitelor cardiace și dilatarea VS, care este denumită hipertrofie a camerei excentrice. (Modificat de la Hunter JJ, Chien KR. Căi de semnalizare pentru hipertrofie și insuficiență cardiacă. N Engl J Med 1999;341:1276; și Colucci WS, editor. Insuficiență cardiacă: funcție și disfuncție cardiacă, ed 2, Philadelphia, 1999, Medicina curentă; și modificat de la Mann Libby DL insuficiența cardiacă. RO, Mann DL, et al, editorii Braunwald's heart disease, ed 8, Philadelphia, 2004, Elsevier.)

a pacienților cu LVAD cu recuperare miocardică clinică care duce la explantarea dispozitivului, descărcarea mecanică a dus la creșterea expresiei proteice a lanțurilor grele și ușoare de miozină, tropomiozină și troponine I, C și T39. insuficiență.40 Biopsiile endomiocardice ventriculare stângi obținute de la pacienții cu insuficiență cardiacă care au fost supuși terapiei de resincronizare cardiacă (CRT) au evidențiat o creștere semnificativă a a-MHC și o scădere nesemnificativă a nivelurilor de ARNm p-MHC utilizând PCR cantitativă în timp real.41 Vayderheyden și colab. au demonstrat că CRT a dus la creșterea expresiei, expresia și expresia nivelului de ARNm-MHC a BNP-MHC. ARNm p-MHC la pacienții care s-au îmbunătățit clinic.42 Modificări ale expresiei genelor fetale nu au fost observate la „nonresponders", definite ca eșecul de a îmbunătăți mai mult de 1 scor de clasă funcțională NYHA și o creștere relativă mai mică de 25% a FE după 4 luni de terapie. Într-un model de câine de insuficiență cardiacă indusă de microembolizare intracoronară, terapia cu dispozitiv de suport cardiac a dus la o revenire a p-MHC, a-MHC, ANP și BNP la valorile observate la animalele operate simulat.43 Luate împreună, aceste date sugerează că atât terapiile cu medicamente, cât și cu dispozitivele contribuie la inversarea programului genei fetale asociată cu funcția anormală a contractului miotilului cardiac. Cu toate acestea, ceea ce nu este clar din literatura existentă este care dintre modificările anterioare este/sunt necesare și/sau esențiale pentru recuperarea miocardică.

Desensibilizare P-adrenergică

Una dintre semnăturile progresului insuficienței cardiace este o reducere a densității receptorului p1-adrenergic, stimularea adenilat-ciclazei mediată de izoproterenol și contracția musculară stimulată de izoproterenol.12 Acest proces de desensibilizare p-AR indusă de agonist necesită fosforilarea receptorului ocupat de agonist de către enzima kimetosoadrenergică kimetosoadrenergică. (p-ARK1). După cum va fi discutat mai târziu,

desensibilizarea p-AR poate fi inversată cu terapii farmacologice și cu dispozitive care s-au dovedit că îmbunătățesc rezultatele pacienților.

Într-un substudiu al studiului MDC (Metoprolol în Cardiomiopatie Dilatată), tratamentul cu metoprolol selectiv p1-blocant a dus la o creștere semnificativă a densității totale a receptorilor p în inimă. În mod interesant, carvedilolul nu a avut nici un efect asupra densității receptorului p-adrenergic (p-AR), în ciuda faptului că a fost asociat cu o îmbunătățire marcată a funcției miocardice și o reducere a activității adrenergice cardiace.44 Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, utilizarea inhibitorului ACE lisinopril a dus la o creștere semnificativă a insuficienței cardiace a subsetului miocardic la pacienții cu insuficiență cardiacă. activitate adrenergică cardiacă iniţială ridicată.45

Normalizarea densității reduse a receptorilor p-adrenergici și răspunsul inotrop îmbunătățit la izoproterenol au fost demonstrate în mod consecvent în inimile cu defecțiuni susținute de LVAD.46-48 Reactivitatea p-adrenergică îmbunătățită cu suportul LVAD a fost asociată cu o scădere a nivelurilor de proteine GRK2 și a activității totale GRK, dar nu s-au observat modificări semnificative ale nivelului de proteine și GRK5 în urma unor modificări semnificative ale nivelului GRK5. Terapia CRT. După 4 luni de CRT, expresia receptorului p1-adrenergic a fost semnificativ supraregulată la nivel transcripțional la pacienții cu insuficiență cardiacă.50 Tratamentul cu un dispozitiv de suport cardiac a dus la creșterea răspunsului inotrop la un model canin de insuficiență cardiacă.51

Cuplaj excitație-contracție

Modificările ciclului Ca2+ au fost strâns legate de disfuncția contractilă miocardică în insuficiența cardiacă. După cum sa discutat în capitolul 3, modificările în abundența proteinelor de reglare a Ca2+ critice, incluzând ATPaza sarcoplasmatică endoreticulară Ca2+ (SERCA), receptorul de rianodină (RyR), canalul de calciu de tip L (LTCC) și schimbătorul sarcolemal Na+/Ca2+ (NCX) joacă probabil un rol important în disfuncția contractilă a insuficienței cardiace a miocitei. Într-un model de șoarece transgenic de insuficiență cardiacă care supraexprimă tropomodulină, tratamentul cu p-blocante a dus la normalizarea SERCA și NCX

LVAD - + - + - +

Phospho p44/42

Total p44/42

Elan fosfo-1

O

LVAD

Phospho p38

Total p38

Fosfo ATF-2

D

LVAD

Phospho JNK

Total JNK

Phospho c-jun

G

10.000 ± ~ 8000 sau 6000 4000

pe

2000

0

C

CH 8

2

o

I ◻- LVAD ◻ +LVAD

tu

tu

�

O.

tu

-J

n �" p

ca'

3

ui

JP
sau
n
P

B_

p'

FIGURA 8-3 Efectul suportului LVAD asupra nivelurilor de activare și activitate ale p44/42, p38 și JNK în prezența (n = 11) și absența (n = 11) suportului LVAD. Panourile A, D și G arată, respectiv, Western blot reprezentative pentru activarea p44/42, p38 și JNK (linea superioară); total p44/42, p38 și JNK (banda de mijloc); și activitatea p44/42, p38 și JNK (banda inferioară). Panourile B și E arată, respectiv, rezultatele pentru datele de grup pentru activarea MAPK (fosforilare), care este exprimată ca raportul dintre intensitatea benzilor corespunzătoare p44/42 și p38 fosforilate împărțit la intensitatea benzilor corespunzătoare p44/42 și p38 totale. Panoul H arată rezultatele pentru datele de grup pentru JNK total înainte și după LVAD. Panourile C, F și I arată, respectiv, rezultatele pentru datele de grup pentru nivelurile de activitate p44/42, p38 și JNK. Datele au fost cuantificate prin densitometrie cu scanare laser și exprimate ca unități arbitrare. (Cheie: + = LVAD; - =

fără LVAD; C = celule HeLa tratate cu 200 U/mL TNF timp de 15 minute (utilizat ca control pozitiv) (* indică P <.05 în comparație cu lipsa suportului LVAD) (Din Flesch M, Margulies KB, Mochmann HC și colab. răspuns la descărcarea mecanică Circulation 2001;104(19):2273-2276.)

nivelurile de proteine și densitatea și funcția LTCC.52 fosforilarea RyR a fost neschimbată prin tratamentul cu p-blocante în acest model transgenic. Studiile clinice au arătat că tratamentul cu p-blocante are ca rezultat creșterea conținutului miocardic de ARNm și proteine SERCA (vezi Figura 8-5),30,53 o tendință către o scădere a conținutului de proteine PLB și NCX miocardice53 și o reducere a hiperfosforlării RyR mediată de PKA54. nivelurile miocardice ale ARNm și proteinei SERCA, RyR și PLB.55-50 În mod colectiv, aceste modificări ale expresiei genelor ar avea ca rezultat creșterea Ca2+ care a fost disponibil pentru activarea punților încrucișate de actină și miozină și, prin urmare, o îmbunătățire a contractilității miocitelor.

Descărcarea mecanică cu suport LVAD a oferit cea mai clară perspectivă asupra importanței modificărilor cuplajului excitație-contracție în timpul recuperării miocardice. Poate cea mai clară dovadă în sprijinul acestei afirmații este observația că există o scurtare crescută, un timp mai rapid până la concentrarea maximă și un timp redus până la 50% relaxare în miocitele cardiace care au fost izolate din inimile susținute de LVAD. SERCA2a, RyR și modificări ale ciclului calciului.58,59 Mai mult, hiperfosforilarea RyR mediată de protein kinaza A a fost restabilită la normal în inimile care suferă de defecțiuni după suportul LVAD. (Figura 8-7).01 Terapia de resincronizare cardiacă a crescut semnificativ expresia ARNm pentru SERCA2a, RyR și ARNm SERCA/NCX la pacienții cu insuficiență cardiacă.50 Este important, îmbunătățirea exprimării SERCA a avut loc numai la pacienții care au răspuns clinic la CRT.42 Deși tratamentul cu un dispozitiv de suport cardiac nu a dus la modificări ale dispozitivului de susținere cardiacă cu fosfolamban și a crescut expresia cu dispozitivul de susținere cardiacă cu sarcoplasma captarea reticulară de Ca+2 într-un model experimental.27

Proteinele citoscheletice

Citoscheletul miocitelor cardiace (vezi capitolul 27) este format din actină, filamentul intermediar desmin, proteina sarcomerică titină și a- și p-tubulină, care formează microtubulii prin polimerizare. Vinculina, talina, distrofina și spectrina reprezintă un grup separat de proteine asociate membranei. În numeroase studii experimentale, rolul proteinelor citoscheletice și/sau asociate membranei a fost implicat în patogenia insuficienței cardiace, în măsura în care pierderea integrității citoscheletului și legătura sa a sarcomerului cu sarcolema și matricea extracelulară ar putea duce la disfuncție contractilă la nivelul miocitelor și la nivel miocardic.

Descărcarea mecanică cu suport LVAD are ca rezultat, de asemenea, restabilirea organizării citoscheletice. Vatta și colab. au raportat că a existat o pierdere a regiunii N-terminale a distrofinei (care se leagă de sarcomer prin actină) la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și dilatată și că descărcarea mecanică a dus la o creștere a expresiei distrofinei N-terminale (Figura 8-8). ventricul după descărcare mecanică; totuși, la pacienți s-a atins un grad mai mare de normalizare

tratate cu LVAD cu flux pulsatil decât printre cei tratați cu LVAD cu flux continuu.63 S-a raportat că suportul mecanic cu un LVAD crește imunocolorarea pentru proteinele sarcomice majore, inclusiv actina, troponina C, troponina T, tropomiozina și titina, cu o scădere mică, nesemnificativă a miozinei64; modificări în distribuția intracelulară a desminei, vinculinei și tubulinei; și o creștere a conținutului de proteină desmină, fără nicio modificare a conținutului sau distribuției a-actininei.65 Interesant, într-un studiu mic, a existat un model specific de modificări ale nivelurilor de expresie a ARNm pentru proteinele citoscheletice atât sarcomerice, cât și nonsarcomerice din miocard (p-actină crescută, a-tropomiozină, a1-filamină A, scăderea actininei A3, a2-actinină și vinculină) la pacienții care au fost conectați la recuperare în comparație cu pacienții cu insuficiență cardiacă care nu au fost susținuți, sugerând că modificările structurii citoscheletice ar putea juca un rol important și ar putea servi ca un marker al recuperării miocardice. la un model de câine de insuficienţă cardiacă cronică.43

Miocitoliza

Miocitoliza se referă la pierderea degenerativă (adesea reversibilă) a miofibrilelor care apare în miocitele cardiace care au fost supuse unei întinderi/deformari miocardice crescute, ischemie și/sau stimulare neurohormonală. Aspectul histopatologic caracteristic miocitolizei este vacuolizarea celulară cu pierderea miofibrelor de actină și miozină. Literatura experimentală sugerează că blocarea p-adrenergică restabilește contractilitatea miocitelor cardiace și că această îmbunătățire a contractilității miocitelor a fost legată de o creștere a densității miofilamentelor în cadrul miocitelor eșuate. de sarcomere și mitocondrii dezorientate în inimile descărcate mecanic, ceea ce sugerează că poate să nu existe o recuperare completă a miocitelor la nivel ultrastructural cu LVAD.

MODIFICĂRI ÎN MIOCARDUL ÎN TIMPUL RECUPERĂRII MIOCARDICE

Modificările nefavorabile care apar la nivelul miocardului defect pot fi clasificate în linii mari în cele care apar în volumul miocitelor cardiace, modificări care apar în volumul și compoziția matricei extracelulare și modificări care apar în angiogeneză. În ceea ce privește modificările care apar în componentele miocitelor cardiace a miocardului, există tot mai multe dovezi care sugerează că pierderea progresivă a miocitelor, atât prin moartea celulelor necrotice, cât și prin apoptoză, poate contribui la disfuncția cardiacă progresivă și la remodelarea VS (vezi capitolele 6 și 15). În măsura în care prevenirea pierderii miocitelor cardiace este mai probabil să joace un rol important în prevenirea progresiei bolii decât în recuperarea miocardică, acest subiect nu va fi discutat în continuare în acest capitol. Tema regenerării miocardice, care poate contribui la procesul de recuperare a miocardului, este

revizuită în Capitolul 4. După cum se va discuta mai târziu, există dovezi că modificările de volum și compoziția matricei extracelulare pot contribui la recuperarea miocardică și modificări ale angiogenezei.

Fibroza miocardică

Studiile efectuate asupra inimii umane în deficiență au arătat că există o creștere cantitativă a colagenului I, III, VI și IV, fibronectină, laminină și vimentină și că raportul dintre colagenul de tip I și colagenul de tip III este scăzut la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Este de așteptat ca întreruperea matricei extracelulare să conducă la dilatarea VS ca urmare a realinierii murale („alunecare”) a fasciculelor de miocite și/sau a miocitelor individuale în peretele VS71 și a disfuncției VS ca

FIGURA 8-5 Modificări ale expresiei genelor fetale la pacienții care au primit |3-blocante. A și B, Modificări între momentul inițial și sfârșitul studiului de 6 luni în abundența ARNm miocardic pentru șase proteine de reglare a contractilității sau de reglare a hipertrofiei la pacienții cărora li s-a administrat placebo sau blocant Ş. Modificările la pacienții care au avut o îmbunătățire a fracției de ejecție a ventriculului stâng cu cel puțin cinci unități de fracție de ejecție [EF] au fost comparate cu modificările la pacienții care nu au avut un astfel de răspuns. Expresia genei este prezentată ca molecule de ARNm per microgram de ARN total pe o scară logaritmică. Asteriscul indică P <.10 pentru modificarea dintre valoarea inițială și valoarea măsurată la 6 luni prin testul t pereche, pumnalele P <.05 pentru comparația cu grupul placebo prin testul de interacțiune, pumnalele duble P <.05 pentru modificarea dintre valoarea de bază și valoarea măsurată la 6 luni de testul t pereche, care nu au făcut comparație cu secțiunea P <05. răspuns. Fiecare panou arată rezultatele pentru pacienți cu date complete pentru mARN-ul indicat și măsurătorile proteinei receptorului. (Modificat din Lowes BD, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with Ş-blocking agents. N Engl J Med 2002;346:1357; and Mann DL. Management of patients with a reduced ejection fraction. În Libby PL, Bonow PL, Boow DL, RO etwal, editorul Mans. ed 8, Philadelphia, 2004, Elsevier.)

CH 8

pp

□ □_

c_ p -J

n □" p

nu

3

ui

JP
sau
P

B_

p'

TABELUL 8—2 I Modificări ale modelelor de expresie genică în timpul terapiei LVAD

potenţial superior de diagnostic şi prognostic al recuperării miocardice

Durata I AP

T-tubul

CH 8

EB

r2 1

Proteina NCX şi activitate

f canal Ca++ de tip L

I SR Ca++ continut

t Contractilitatea miocitelor

\

fFKB 12,6 /|RYR £

f captarea SR Ca++

& proteina SERCA

8%°

Ca2+

FIGURA 8-6 Rezumatul modificărilor cuplajului excitație contracție în miocitele cardiace din inimi care au fost susținute cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă. După cum s-a arătat, există o creștere a curentului de Ca++ din interior prin canalul de Ca++ de tip L, o scădere a nivelurilor și activității schimbătorului de sodiu-calciu (NCX), creșterea conținutului de Ca++ al reticulului sarcoplasmatic (SR), scăderea activității receptorului de rianodină (RyR) și creșterea nivelurilor de FKB 12,6 (o proteină reglatoare care previne eliberarea RyR++). În mod colectiv, ar fi de așteptat ca aceste modificări să conducă la o contractilitate îmbunătățită a miocitelor. (Cheie: săgețile indică creșteri (Î) sau scăderi (!) în diverși parametri) (Modificat din Soppa GK, Barton PJ, Terracciano CM și colab. Left ventricular assist device-induced molecular changes in the failing myocard. Curr Opin Cardiol 2008;23:206-218.)

ICM

Normal 2 o

CL CL

SERCA2a

Na+:Ca2+ Ex « —

RyR

DCM DCM ICM ICM DCM

<DWQ « Q « CD CD

oZ cl oZ cl oZ cl oZ cl oZ cl

M * —4,3 kb

■> ■» -7,2 kb

-16 kb

Control Înainte de LVAD

După LVAD

B

FIGURA 8-7 A, Northern blot reprezentativ care ilustrează trei inimi nedefectuoase (normale) și șase inimi individuale înainte și după suportul LVAD. B, Western blot reprezentativ care ilustrează proteina SERCA2a, RyR și schimbătorul Na+/Ca2+ (NCX) în inimă nedefectuoasă (normală) împreună cu mostre obținute din inimi individuale cu defecțiune înainte și după suportul LVAD. Analiza densitometrică semi-cantitativă a Western blot cu valori nu a demonstrat nicio modificare a nivelurilor de proteine pentru RyR și NCX, cu o creștere semnificativă a SERCA2a după suportul LVAD. (Modificat din Heerdt PM, Holmes JW, et al. Descărcarea cronică prin dispozitivul de asistență ventriculară stângă inversează disfuncția contractilă și modifică expresia genelor în insuficiența cardiacă în stadiu terminal. Circulation 2000;102:2713-2719.)

un rezultat al contracției asincrone a ventriculului stâng, generând astfel disfuncția VS. Astfel, atât cantitatea, cât și organizarea colagenului sunt determinanți importanți ai structurii și funcției miocardice în inima în deficiență. P-blocarea cu metoprolol a scăzut semnificativ fibroza de substituție într-un model de câine de insuficiență cardiacă.19 În concordanță cu această descoperire, tratarea pacienților cu cardiomiopatie dilatată cu p-blocante timp de 4 luni a dus la scăderea expresiei ARNm de colagen miocardic de tip I și III în probele de biopsie miocardică RV pereche.72 miocardului în diverse modele de insuficiență cardiacă, iar acest efect benefic este mediat, cel puțin parțial, de kinine.73-74 În mod similar, tratamentul pacienților cu cardiomiopatie ischemică cu captopril a dus la

FIGURA 8-9 Efectul duratei suportului LVAD asupra conținutului de colagen miocardic. Secțiuni colorate cu tricrom ale peretelui liber LV care demonstrează conținutul relativ de colagen miocardic pentru grupurile (A) normale, (B) non-LVAD și (C) LVAD40+zi. D, Conținutul relativ de colagen miocardic versus durata suportului LVAD (pătrate, LVAD0-40 zile; triunghiuri, LVAD40+zi; diamante, non-LVAD; cercuri, normale; linie întreruptă). (Modificat din Madigan JD, Barbone A, Choudhri AF, et al. Cursul de timp al remodelării inverse a ventriculului stâng în timpul sprijinului cu un dispozitiv de asistare a ventriculului stâng. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121(5):902-908.)

scăderea conținutului total de colagen, scăderea nivelului de colagen de tip III și normalizarea raportului de colagen de tip I:III, în comparație cu pacienții cu insuficiență cardiacă netratate.75 Blocanții receptorilor de tip I (AT1) pentru receptorii angiotensinei reduc, de asemenea, conținutul de colagen miocardic în modelele experimentale de insuficiență cardiacă; totuși, această scădere nu a fost atenuată de blocarea receptorului bradikininei B2, sugerând că antagonismul sistemului renină-angiotensină este suficient doar pentru a inversa fibroza miocardică. 2 și 9, dar nu a avut niciun efect asupra nivelurilor de ARNm ale TIMP-1,2.77

Suportul circulator mecanic cu LVAD conduce, de asemenea, la modificări importante ale matricei extracelulare și ale conținutului și organizării fibrilare miocardice. Există rapoarte contradictorii cu privire la efectul suportului LVAD asupra conținutului de colagen miocardic al VS, mai multe rapoarte care arată conținut crescut de colagen miocardic în raport cu nivelurile observate la inimile care nu au fost susținute cu LVAD,26-78-81, în timp ce alte rapoarte sugerează că fracția de volum de colagen scade. diferențe în gradul de suport inotrop și/sau farmacologic și durata suportului LVAD. De notat, un raport sugerează că o durată mai lungă a suportului LVAD are ca rezultat creșterea fracției de volum a colagenului miocardic într-o manieră dependentă de timp (Figura 8-9).23 Baza biologică pentru aceste modificări este sugerată de două studii care arată că suportul LVAD a dus la niveluri scăzute de MMP 1, 9 și creșterea expresiei TIMP-1, 2, care a condus la scăderea raportului TIMP-1,2, colagen 1, 2, 2. acumulare) și o creștere a raportului dintre colagenul insolubil și total solubil (o măsură a reticularii colagenului).78,79 Mai mult, aceste modificări au fost parțial abrogate prin terapia concomitentă cu inhibitori ai ECA în perioada de suport LVAD.84 Biopsiile miocardice în serie de la pacienții cu insuficiență cardiacă au evidențiat o reducere semnificativă a colagenului, cu o scădere semnificativă a nivelului de colagen în MMP9, cu o scădere semnificativă a fracției de volum a CRT9 grup de pacienți care au suferit remodelare inversă (adică „răspunzători”).86 S-a demonstrat că reținerea cardiacă pasivă reduce fracția de volum de colagen și păstrează integritatea legăturilor încrucișate de colagen dintre cardiomiocite (Figura 8-10).87

128 și/sau leziuni cardiace pot duce la disfuncție contractilă și moarte celulară, ambele putând contribui la dezvoltarea insuficienței cardiace. De remarcat, densitatea capilară miocardică este redusă la pacienții cu cardiomiopatie dilatată.89-90 Astfel, creșterea capilară afectată poate contribui la dezvoltarea și/sau progresia insuficienței cardiace. Studiile experimentale sugerează că densitatea capilară miocardică este restabilită la valori normale în urma tratamentului cu terapii farmacologice care s-au dovedit că îmbunătățesc rezultatele pacientului în insuficiența cardiacă. angiogeneza, condițiile alterate de încărcare hemodinamică sau ambele nu sunt cunoscute. Analiza modificărilor expresiei genelor înainte și după suportul LVAD a evidențiat modificări semnificative ale genelor care sunt implicate în reglarea rețelelor vasculare, inclusiv reglarea în sus a Sprouty-1 și reglarea în jos a neurofilinei (receptorul VEGF), factorul 1 derivat stromal, FGF9 și endomucina. celulele endoteliale a fost asociată cu o scădere a proliferării endoteliale indusă de VEGF, ceea ce sugerează că Sprouty-1 poate servi ca mediator intrinsec al remodelării

cardiace prin reglarea angiogenezei. densitatea capilară și reglarea în sus a factorilor angiogenetici bFGF și ARNm VEGF în urma tratamentului cu un dispozitiv de suport cardiac într-un model canin de insuficiență cardiacă.96,97

MODIFICĂRI ÎN GEOMETRIA VENTRICULARĂ STÂNGA ÎN TIMPUL RECUPĂRĂRII MIOCARDICE

După cum sa menționat anterior, studiile clinice cu inhibitori ACE, P-blocante, antagoniști de aldosteron, LVAD și CRT au arătat că aceste modalități de tratament duc la revenirea la normal a biologiei miocitelor cardiace și la modificări ale matricei extracelulare care favorizează integritatea structurală crescută a inimii și remodelarea inversă (Figura 8-11). În secțiunea următoare, vom trece în revistă literatura care arată că medicamentele și dispozitivele care au un impact favorabil asupra rezultatelor clinice sunt însoțite de remodelarea inversă a VS. După cum se arată în Figura 8-12, A, tratamentul cu inhibitori ECA a prevenit înrăutățirea remodelării VS, dar nu a condus la remodelare inversă într-un substudiu al SOLVD6, în timp ce tratamentul cu p-blocante a dus la scăderea volumelor diastolice ale VS în comparație cu un placebo (diuretice și inhibitori ECA) într-un substudiu al ANZ-Australia (Figura 8-18). B).98 Într-un substudiu ecocardiografic al studiului Val-HeFT (Valsartan în insuficiența cardiacă), tratamentul cu valsartan adăugat la un inhibitor ECA și/sau p-blocant a dus semnificativ la scăderea diametrului diastolic intern al VS (LVIDd)/suprafața corporală de la 4 luni la mai mult de 24 de luni (vezi Figura 8-92 în mod similar, adăugarea la spironolac).

Săptămâni până la ani

Remodelarea

Remodelarea inversă

Săptămâni până la ani

FIGURA 8-11 Modificări structurale, moleculare și celulare după leziuni cardiace care duc la remodelare și acele terapii despre care s-a demonstrat că contribuie la remodelarea inversă. Terapiile despre care s-a demonstrat la om că modifică subtitlurile specifice de remodelare inversă sunt îndrăznețe și italice. (Cheie: AA, antagoniști de aldosteron; ALB, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, Aldo, aldosteron; Ang II, angiotensină II; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; TA, tensiune arterială; CO, debit cardiac; CRT, resincronizare cardiacă; CSD, dispozitiv de suport cardiac; Dopa, excitație, epipamină; contracție; LVADL, dispozitiv de asistență ventriculară stângă, repararea valvei mitrale, NO, oxid nitric, restaurare ventriculară; (De la Mudd JO, Kass DA. Reversing chronic remodeling in heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther 2007;5:585-598.)

FIGURA 8-12 Remodelarea cardiacă inversă în urma terapiilor farmacologice și cu dispozitive la pacienții cu insuficiență cardiacă. A, Modificări ale volumului diastolic terminal al VS la pacienții tratați cu placebo și enalapril în SOLVD comparativ cu un placebo. B, Modificări ale indicelui de volum VS față de valoarea inițială în timpul perioadei de urmărire de 12 luni în studiul ANZ în comparație cu un placebo. C, Modificări ale dimensiunii diastolice ale VS la pacienții tratați cu valsartan adăugat la un inhibitor ECA și/sau blocant Ș au dus semnificativ la scăderea diametrului diastolic intern al VS (normalizat la aria suprafeței corporale [BSA]). D, Modificări ale indicelui de volum VS la pacienții tratați cu spironolactonă și candesartan comparativ cu candesartan în monoterapie. E, Modificări ale volumului diastolic final al VS în LVAD-uri cu flux pulsatil versus continuu. F, Modificarea LVEDV la 3 și 6 luni după CRT în comparație cu grupul de control din studiul MIRACLE. (AF modificat, respectuos, de la Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Circulation 1995;91:2573-2581; Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Remodelarea ventriculară stângă cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă din cauza bolii cardiace ischemice Cardi J Coll. 1997; 29: 1060-1066; când se adaugă la blocarea receptorului de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică; 50:591-596. Klotz S, Deng MC, Stypmann J, și colab MG, Plappert T, Abraham WT și colab. Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra dimensiunii și funcției ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cronică. Tiraj 2003;107:1985-1990.)

candesartanul a dus la o scădere semnificativă a indicelui de volum VS la 1 an în comparație cu candesartanul în monoterapie (vezi Figura 8-12, D).100

Terapiile cu dispozitive conduc, de asemenea, la remodelarea inversă a ventriculului. Deși dispozitivele cu flux pulsatil oferă un grad mai mare de descărcare ventriculară decât dispozitivele cu flux continuu,101 LVAD-urile cu flux continuu par a fi la fel de eficiente ca și LVAD-urile cu flux pulsatil în ceea ce privește gradul de remodelare inversă a VS (vezi Figura 8-12, E).101,102 După cum s-a menționat anterior, experiența clinică inițială a dispozitivelor și gradele de asistare structurale au fost demonstrate variate cu ajutorul mecanismului. recuperarea funcțională a miocitelor și recuperarea miocardică care sunt asociate cu remodelarea inversă. Îmbunătățirea funcției VS a fost suficientă pentru a permite explantarea dispozitivului la aproximativ 5% până la 9% dintre pacienții explantați.103-104 Cu toate acestea, deși funcția cardiacă se îmbunătățește semnificativ după implantarea dispozitivului și deși există o recuperare celulară și o remodelare favorabilă a matricei extracelulare, gradul de recuperare clinică este insuficient pentru explantarea dispozitivului la majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. În studiul MIRACLE (Multicenter In-Synch Randomized Clinical Evaluation), CRT a condus la îmbunătățiri ale FEVS, ariei de regurgitare mitrală și diametrului diastolic al VS la 6 luni la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă și QRS prelungit (vezi capitolul 47). Studiile CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure), care au folosit o perioadă mai lungă de urmărire (vezi și capitolul 47).106.107 Reținerea cardiacă pasivă în studiul randomizat Acorn a arătat că există

a fost o reducere semnificativă a volumului diastolic al VS pe parcursul a 12 luni a studiului,108 care a fost susținută la 3 ani la pacienții cu și fără intervenție chirurgicală concomitentă a valvei mitrale.109

Pe lângă medicamentele și dispozitivele discutate anterior, au fost introduse o varietate de tehnici chirurgicale pentru a inversa remodelarea ventriculară dezadaptativă la pacienții cu insuficiență cardiacă. După cum sa discutat în capitolul 23, revascularizarea miocardică ar trebui luată în considerare la pacienții cu dovezi de viabilitate miocardică și disfuncție deprimată a VS. Studiile clinice au demonstrat o creștere a FE și o scădere a indicilor de volum VS la pacienții cu

cardiomiopatie ischemică în urma intervenției chirurgicale de bypass coronarian.110-111 Ventriculectomia parțială stângă, care a fost o tehnică dezvoltată de Batista la începutul anilor 1990, implică îndepărtarea chirurgicală a unei părți a ventriculului stâng pentru a reduce volumele VS. Deși este o ipoteză interesantă, studiile au constatat în cele din urmă că această tehnică a fost ineficientă,112 sugerând că doar schimbările de volum nu sunt suficiente pentru a permite inimii să se recupereze. O explicație suplimentară care a fost oferită pentru lipsa de eficacitate sau ventriculectomie parțială este că reducerile acute ale

rezultatului masei VS sunt însoțite de modificări nefavorabile ale proprietăților diastolice ale ventriculului (adică, rigiditate crescută [Figura 8-13]), care la rândul său afectează negativ

Relația Frank-Starling (vezi Figura 8-13, B).113 Reconstrucția ventriculară chirurgicală a ventriculului stâng (SVR) este o procedură chirurgicală specifică care a fost dezvoltată pentru tratamentul disfuncției VS la pacienții cu arii acinetice mari de miocard non-viabil secundar bolii coronariene (vezi capitolul 55). În ciuda rezultatelor timpurii încurajatoare din studiile nerandomizate, care au arătat că SVR ar putea îmbunătăți simptomele pacienților și ar putea reduce volumele diastolice terminale114, studiul STICH sponsorizat de NIH (Tratament chirurgical pentru insuficiența cardiacă ischemică) care a comparat bypassul coronarian (CABG) versus CABG cu RVS, nu a reușit să arate o reducere a simptomelor sau o îmbunătățire a ratei de deces la pacient. spitalizare pentru cauze cardiace.111 Au fost oferite diverse explicații pentru eșecul SVR de a îmbunătăți rezultatele clinice în STICH, inclusiv selecția inadecvată a pacientului, lipsa unei abordări chirurgicale standardizate și distensibilitatea diastolică scăzută din subdimensionarea ventriculului stâng. Corectarea insuficienței mitrale funcționale la pacienții cu cardiomiopatie ischemică a fost descrisă pentru prima dată de Bolling și colab. pentru a trata regurgitarea funcțională care se dezvoltă la pacienții cu insuficiență cardiacă (Capitolul 55). Studiile ulterioare efectuate de acest grup au demonstrat că au existat îmbunătățiri ale volumelor VS, FE și indicelui de sfericitate, așa cum au fost evaluate pe parcursul unui an prin ecocardiografie.115 Și într-adevăr, constatări similare au fost observate în studiul Acorn (Figura 8-14).116 Cu toate acestea, deși repararea valvei mitrale a fost asociată din punct de vedere tehnic cu o îmbunătățire a calității vieții (Figura 8-14). D), nu s-a demonstrat că rezultatele pe termen lung conferă un beneficiu de mortalitate pentru anuloplastia valvei mitrale ca tratament primar pentru pacienții cu disfuncție VS.117

REZUMAT ȘI DIRECȚII VITORIALE

Terapiile medicale și dispozitivele disponibile în prezent pentru insuficiența cardiacă au demonstrat în mod constant reversibilitatea biologiei anormale a miocitelor cardiace în deficiență, reversibilitatea modificărilor nefavorabile ale compoziției matricei extracelulare și geometria adversă a inimii în deficiență, indicând faptul că fenotipul insuficienței cardiace prezintă o „plasticitate” remarcabilă (vezi Figura 8-11). În ciuda acestei afirmații, subliniază faptul că, deși diferitele componente ale fenomenului de remodelare inversă au fost studiate cu atenție și caracterizate meticulos în studii experimentale și clinice, nu este clar modul în care aceste modificări contribuie la restabilirea structurii și funcției normale a VS. Adică pur și simplu nu înțelegem care sunt „motorii” biologici esențiali ai remodelării inverse și nici nu înțelegem cum sunt coordonați. De exemplu, nu se știe dacă modificările în biologia miocitelor preced, urmează sau apar pari passu cu schimbările în matricea extracelulară, pe măsură ce curba de volum a presiunii diastolice terminale se deplasează spre stânga și

volumul VS scade. Mai mult decât atât, nu este clar care dintre modificările din biologia miocitelor este esențială pentru revenirea funcției în miocite cardiace izolate și care dintre modificări nu are legătură cu recuperarea. O altă întrebare este de ce fenotipul insuficienței cardiace este reversibil la nivelul celulei, țesutului și inimii intacte care suferă în urma suportului circulator mecanic și, totuși, numărul de pacienți care suferă o recuperare miocardică susținută după retragerea suportului LVAD este mai mic de 10%. După cum sa menționat anterior, motivele acestei observații sunt neclare, dar pot fi legate de un volum inadecvat de miocite funcționale rămase pentru a susține funcția pompei. Alternativ, poate exista un grad de „histereză" în timpul procesului de remodelare inversă, astfel încât ventriculul remodelat invers să fie mai puțin capabil să reziste la același grad de suprasolicitare hemodinamică ca un ventricul care nu a suferit niciodată remodelare. Căutarea răspunsurilor la aceste întrebări importante se extinde cu mult dincolo de simpla curiozitate intelectuală cu privire la biologia insuficienței cardiace. Într-adevăr, cel

răspunsurile la aceste întrebări pot permite dezvoltarea a 131 de terapii care vizează în mod direct recuperarea miocardică, mai degrabă decât să continue să vizeze căile de semnalizare care atenuează remodelarea (vezi capitolul 15). Având în vedere complexitatea biologiei remodelării inverse prezentate în capitolul precedent, este probabil ca curba de învățare să fie extrem de abruptă, acum și în viitorul apropiat. CH 8

REFERINȚE

Kass, DA, Baughman, KL, Pak, PH și colab. (1995). Remodelarea inversă din cardiomioplastie în insuficiența cardiacă umană. Constrângere externă versus asistență activă. Circulation, 91, 2314-2318.

Levin, HR, Oz, MC, Chen, JM și colab. (1995). Inversarea dilatației ventriculare cronice la pacienții cu cardiomiopatie în stadiu terminal prin descărcare mecanică prelungită. Circulation, 91, 2717-2720.

Frazier, OH (1994). Prima utilizare a unui dispozitiv electric de asistență ventriculară stângă nelegat și ventilat pentru sprijin pe termen lung. Circulation, 89, 2908-2914.

Levin, HR, Oz, MC, Catanese, KA și colab. (1996). Normalizarea tranzitorie a funcției sistolice și diastolice după sprijin cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă la un pacient cu cardiomiopatie dilatativă. J Heart Lung Transplant, 15, 840-842.

Konstam, MA, Kronenberg, MW, Rousseau, MF și colab. (1993). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei enalapril asupra progresiei pe termen lung a dilatației ventriculare stângi la pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică. Investigatorii SOLVD (studii ale disfuncției ventriculare stângi). Circulation, 88, 2277-2283.

Greenberg, B., Quinones, MA, Koilpillai, C., și colab. (1995). Efectele terapiei pe termen lung cu enalapril asupra structurii și funcției cardiace la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: rezultate ale substudiului de ecocardiografie SOLVD. Circulation, 91, 2573-2581.

Grupul de colaborare pentru cercetarea insuficienței cardiace din Australia/Noua Zeelandă (1997). Studiu randomizat, controlat cu placebo, cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă din cauza bolii cardiace ischemice. Lancet, 349, 375-380.

Mann, DL și Willerson, JT (1998). Dispozitive de asistență ventriculară stângă și inimă în deficiență: o punte către recuperare, un dispozitiv de asistență permanentă sau o punte prea departe? Circulation, 98, 2367-2369.

Lowes, BD, Minobe, W., Abraham, WT și colab. (1997). Modificări ale expresiei genelor în inima umană intactă. Reglarea în jos a lanțului greu de a-miozină în miocardul ventricular hipertrofiat, cu defecțiune. J Clin Invest, 100, 2315-2324.

Schaper, J., Froede, R., St., Hein, şi colab. (1991). Afectarea ultrastructurii miocardice şi modificări ale citoscheletului în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 83, 504-514.

Beuckelmann, DJ, Nabauer, M., & Erdmann, E. (1992). Manipularea calciului intracelular în miocite ventriculare izolate de la pacienții cu insuficiență cardiacă terminală. Circulation, 85, 1046-1055.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilității la catecolamine și a densității receptorilor p-adrenergici în inimile umane defectuoase. N Engl J Med, 307, 205-211.

Davies, CH, Davia, K., Bennett, JG, et al. (1995). Contracție redusă și răspuns de frecvență alterat al miocitelor ventriculare izolate de la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 92, 2540-2549.

Hunter, JJ și Chien, KR (1999). Căi de semnalizare pentru hipertrofia și insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 341, 1276-1283.

Gerdes, AM, Clark, LC și Capasso, JM (1995). Regresia hipertrofiei cardiace după închiderea unei fistule aortocave la șobolani. Am J Physiol, 268, H2345-H2351.

Flesch, M., Margulies, KB, Mochmann, HC, şi colab. (2001). Reglarea diferențială a kinazelor activate de mitogeni în inima umană defectă ca răspuns la descărcarea mecanică. Circulation, 104, 2273-2276.

Razeghi, P., Bruckner, BA, Sharma, S., et al. (2003). Descărcarea mecanică a inimii umane defectuoase nu reușește să activeze calea de supraviețuire a proteinei kinazei B/Akt/glicogen sintaza kinazei-3beta. Cardiologie, 100, 17-22.

Weinberg, EO, Schoen, FJ, George, D., și colab. (1994). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei prelungeşte supraviețuirea și modifică tranziția la insuficiență cardiacă la șobolani cu hipertrofie de supraîncărcare de presiune din cauza stenozei aortice ascendente. Circulaţie, 90, 1410-1422.

Morita, H., Suzuki, G., Mishima, T., et al. (2002). Efectele monoterapiei pe termen lung cu metoprolol CR/XL asupra progresiei disfuncției ventriculare stângi și remodelării la câinii cu insuficiență cardiacă cronică. Cardiovasc Drugs Ther, 16, 443-449.

Goldstein, S., Sharov, VG, Cook, JM și colab. (1995). Remodelarea ventriculară: perspective din intervențiile farmacologice cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Mol Cell Biochem, 147, 51-55.

Zafeiridis, A., Jeevanandam, V., Houser, SR, et al. (1998). Regresia hipertrofiei celulare după suportul dispozitivului de asistență ventriculară stângă. Circulation, 98, 656-662.

Baba, HA, Grabellus, F., August, C., et al. (2000). Inversarea expresiei metalotioneinei este diferită în întregul miocard uman după suport mecanic prelungit ventricular stâng. J Heart Lung Transplant, 19, 668-674.

Madigan, JD, Barbone, A., Choudhri, AF, et al. (2001). Cursul temporal al remodelării inverse a ventriculului stâng în timpul sprijinului cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă. J Thorac Cardiovasc Surg, 121, 902-908.

Bruckner, BA, Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., et al. (2001). Regresia fibrozei și hipertrofiei în miocardul defectuos după suport circulator mecanic. J Heart Lung Transplant, 20, 457-464.

Rivello, HG, Meckert, PC, Vigliano, C., et al. (2001). Dimensiunea nucleară a miocitelor cardiace și starea de ploidie scad după suport mecanic. Cardiovasc Pathol, 10, 53-57.

McCarthy, PM, Nakatani, S., Vargo, R., et al. (1995). Modificări histologice structurale și ventriculare stângi după inserția LVAD implantabilă. Ann Thorac Surg, 59, 609-613.

Sabbah, HN, Sharov, VG, Gupta, RC și colab. (2003). Inversarea anomaliilor cronice moleculare și celulare datorate insuficienței cardiace prin izolarea ventriculară mecanică pasivă. Circ Res, 93, 1095-1101.

Wang, J., Oliveira, G., Koerner, MM, şi colab. (2006). Terapia de resincronizare cardiacă induce remodelarea celulară inversă în inimile umane defectuoase. Tiraj, 114(suppl II), 718, rezumat.

Divakaran, V., & Mann, DL (2008). Rolul emergent al microARN-urilor în remodelarea cardiacă și insuficiența cardiacă. Circ Res, 103, 1072-1083.

Wang, J., Xu, R., Lin, F., şi colab. (2008). MicroARN: regulatori noi implicați în remodelarea şi remodelarea inversă a inimii. Cardiologie, 113, 81-88.

Matkovich, SJ, Van Booven, DJ, Youker, KA și colab. (2009). Reglarea reciprocă a microARN-urilor miocardice și a ARN-ului mesager în cardiomiopatia umană și inversarea semnăturii microARN prin suport biomecanic. Circulaţie, 119, 1263-1271.

van Rooij, E., Sutherland, LB, Liu, N., et al. (2006). Un model de semnătură de microARN sensibil la stres care poate evoca hipertrofie cardiacă și insuficiență cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 18255-18260.

Swynghedauw, B. (2006). Plasticitatea fenotipică a miocardului adult: mecanisme moleculare. J Exp Biol, 209, 2320-2327.

Brooks, WW, Bing, OH, Conrad, CH și colab. (1997). Captopril modifică expresia genelor la inimile hipertrofiate și în deficiență ale șobolanilor îmbătrâniți spontan hipertensivi. Hipertensiune arterială, 30, 1362-1368.

Wang, J., Guo, X. și Dhalla, NS (2004). Modificarea proteinei miozinei și a expresiei genelor în inimile care suferă de infarct miocardic de către enalapril sau losartan. Biochim Biophys Acta, 1690, 177-184.

Lowes, BD, Gilbert, EM, Abraham, WT și colab. (2002). Expresia genei miocardice în cardiomiopatia dilatată tratată cu agenți beta-blocant. N Engl J Med, 346, 1357-1365.

Blaxall, BC, Tschannen-Moran, BM, Milano, CA, et al. (2003). Expresia diferențială a genelor și stratificarea genomică a pacientului în urma suportului dispozitivului de asistență ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 41, 1096-1106.

Rodrigue-Way, A., Burkhoff, D., Geesaman, BJ, et al. (2005). Genele sarcomere implicate în remodelarea inversă a inimii în timpul suportului dispozitivului de asistare a ventriculului stâng. J Heart Lung Transplant, 24, 73-80.

Latif, N., Yacoub, MH, George, R., și colab. (2007). Modificări ale proteinelor citoscheletice sarcomice și nesarcomice și ale moleculelor de adeziune focală în timpul recuperării miocardice clinice după suportul dispozitivului de asistență ventriculară stângă. J Heart Lung Transplant, 26, 230-235.

Kuhn, M., Voss, M., Mitko, D., și colab. (2004). Suportul dispozitivului de asistență ventriculară stângă inversează expresia și funcția cardiacă alterată a peptidelor și receptorilor natriuretici în insuficiența cardiacă în stadiu terminal. Cardiovasc Res, 64, 308-314.

Iyengar, S., Haas, G., Lamba, S., și colab. (2007). Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra expresiei genelor miocardice la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică. J Card Fail, 13, 304-311.

Vanderheyden, M., Mullens, W., Delrue, L., și colab. (2008). Expresia genei miocardice la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu respondenți la terapia de resincronizare cardiacă față de cei care nu răspund. J Am Coll Cardiol, 51, 129-136.

Rastogi, S., Mishra, S., Gupta, RC, et al. (2005). Inversarea programului de gene dezadaptative în miocardul ventricularului stâng al câinilor cu insuficiență cardiacă în urma terapiei pe termen lung cu dispozitivul de sprijin cardiac Acorn. Heart Fail Rev, 10, 157-163.

Gilbert, EM, Abraham, WT, Olsen, S., şi colab. (1996). Efecte comparative hemodinamice, funcționale ale ventriculului stâng şi antiadrenergice ale tratamentului cronic cu metoprolol față de carvedilol în inima în deficiență. Circulation, 94, 2817-2825.

Gilbert, EM, Sandoval, A., Larrabee, P., et al. (1993). Lisinoprilul scade impulsul adrenergic cardiac și crește densitatea receptorilor beta în inima umană în deficiență. Circulation, 88, 472-480.

Ogletree-Hughes, ML, Stull, LB, Sweet, WE și colab. (2001). Descărcarea mecanică restabilește reacția beta-adrenergică și inversează reglarea scăderii receptorilor în inima umană defectuoasă. Circulation, 104, 881-886.

Schnee, PM, Shah, N., Bergheim, M., și colab. (2008). Localizarea și densitatea subtipurilor de receptori alfa și beta-adrenergici în miocard după descărcarea mecanică a ventriculului stâng. J Heart Lung Transplant, 27, 710-717.

Klotz, S., Barbone, A., Reiken, S., şi colab. (2005). Suportul dispozitivului de asistență ventriculară stângă normalizează proprietățile căii beta-adrenergice ale ventriculului stâng și drept. J Am Coll Cardiol, 45, 668-676.

Hata, JA, Williams, ML, Schroder, JN, et al. (2006). Nivelurile limfocitelor de GRK2 (betaARK1) oglindesc modificări în inima umană defectuoasă susținută de LVAD: GRK2 scăzut asociat cu semnalizare beta-adrenergică îmbunătățită după descărcarea mecanică. J Card Fail, 12, 360-368.

Mullens, W., Bartunek, J., Wilson Tang, WH, et al. (2008). Efectele timpurii și târzii ale terapiei de resincronizare cardiacă asupra relației forță-frecvență și a contractilității care reglează expresia genelor la pacienții cu insuficiență cardiacă. Ritmul inimii, 5, 52-59.

Saavedra, WF, Tunin, RS, Paolocci, N., et al. (2002). Remodelarea inversă și rezerva adrenergică îmbunătățită din suportul extern pasiv în insuficiența cardiacă dilatată experimentală. J Am Coll Cardiol, 39, 2069-2076.

Plank, DM, Yatani, A., Ritsu, H., şi colab. (2003). Dinamica calciului în inima în deficiență: restaurare prin blocarea receptorilor beta-adrenergici. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 285, H305-H315.

Kubo, H., Margulies, KB, Piacentino, V., III, et al. (2001). Pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă în stadiu terminal tratați cu antagoniști ai receptorilor beta-adrenergici au îmbunătățit abundența proteinelor reglatoare ale calciului miocitelor ventriculare. Tiraj, 104, 1012-1018.

Reiken, S., Wehrens, XH, Vest, JA, et al. (2003). Beta-blocantele restabilesc funcția canalului de eliberare a calciului și îmbunătățesc performanța mușchilor cardiaci în insuficiența cardiacă umană. Circulation, 107, 2459-2466.

Guo, X., Chapman, D. și Dhalla, NS (2003). Prevenirea parțială a modificărilor expresiei genei SR în insuficiența cardiacă congestivă datorată infarctului miocardic prin enalapril sau losartan. Mol Cell Biochem, 254, 163-172.

Shao, Q., Ren, B., Saini, HK, și colab. (2005). Transportul de Ca2+ al reticulului sarcoplasmatic și expresia genelor în insuficiența cardiacă congestivă sunt modificate prin tratamentul cu imidapril. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288, H1674-H1682.

Dipla, K., Mattiello, JA, Jeevandam, V., et al. (1998). Recuperarea miocitelor după suport circulator mecanic la oameni cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 97, 2316-2322.

Soppa, GK, Barton, PJ, Terracciano, CM și colab. (2008). Ventricularul stâng asista modificările moleculare induse de dispozitiv în miocardul defect. Curr Opin Cardiol, 23, 206-218.

Chen, X., Piacentino, V., III, Furukawa, S., et al. (2002). Densitatea și reglarea canalului de Ca2+ de tip L sunt modificate în miocitele ventriculare umane eșuate și se recuperează după sprijinul cu dispozitive de asistență mecanică. Circ Res, 91, 517-524.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă în inimile care suferă. Cell, 101, 365-376.

Heerdt, PM, Holmes, JW, Cai, B., et al. (2000). Descărcarea cronică de către dispozitivul de asistență ventriculară stângă inversează disfuncția contractilă și modifică expresia genelor în insuficiența cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 102, 2713-2719.

Vatta, M., Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., et al. (2002). Remodelarea moleculară a distrofinei la pacienții cu cardiomiopatii în stadiu terminal și inversare la pacienții cu terapie cu dispozitiv de asistență. Lancet, 359, 936-941.

Vatta, M., Stetson, SJ, Jimenez, S., și colab. (2004). Normalizarea moleculară a distrofinei în ventriculul stâng și drept defectuos al pacienților tratați cu dispozitive de asistență ventriculară de tip flux pulsatil sau continuu. J Am Coll Cardiol, 43, 811-817.

de Jonge, N., van Wichen, DF, Schipper, ME, et al. (2002). Dispozitiv de asistență ventriculară stângă în insuficiența cardiacă în stadiu terminal: persistența leziunilor structurale ale miocitelor după descărcare. O analiză imunohistochimică a miofilamentelor contractile. J Am Coll Cardiol, 39, 963-969.

Aquila, LA, McCarthy, PM, Smedira, NG, et al. (2004). Structura citoscheletică și recuperarea în miocite cardiace umane unice. J Heart Lung Transplant, 23, 954-963.

Birks, EJ, Hall, JL, Barton, PJ și colab. (2005). Modificări ale profilului genelor în proteinele citoscheletice în timpul recuperării clinice după suportul dispozitivului de asistență al ventriculului stâng. Tiraj, 112, I57-I64.

Tsutsui, H., Spinale, FG, Nagatsu, M., și colab. (1994). Efectele blocajului p-adrenergic cronic asupra anomaliilor ventriculare stângi și ale cardiocitelor insuficienței mitrale cronice canine. J Clin Invest, 93, 2639-2648.

Frazier, OH (1999). Dispozitiv de asistență ventriculară stângă ca punte către ventriculectomia parțială stângă. Eur J Cardiothorac Surg, 15(suppl. 1), S20-S25.

Rose, AG și Park, SJ (2005). Patologia la pacienții cu dispozitive de asistență ventriculară: un studiu de 21 de autopsii, 24 de biopsii de miez apical ventricular și 24 de inimi explantate. Cardiovasc Pathol, 14, 19-23.

Schaper, J., & Speiser, B. (1992). Matricea extracelulară din inima umană în deficiență. Basic Res Cardiol, 87(suppl. 1), 303-309.

Weber, KT (1989). Interstitiul cardiac în sănătate și boală: rețeaua de colagen fibrilar. J Am Coll Cardiol, 13(7), 1637-1652.

Shigeyama, J., Yasumura, Y., Sakamoto, A., et al. (2005). Expresia genică crescută a colagenului de tip I și III este inhibată de blocarea receptorilor beta la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Eur Heart J, 26, 2698-2705.

Milanez, MC, Gomes, MG, Vassallo, DV, et al. (1997). Efectele captoprilului asupra colagenului interstițial din miocard după infarct la șobolani. J Card Fail, 3, 189-197.

Liu, YH, Yang, XP, Sharov, VG și colab. (1997). Efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și ale antagoniștilor receptorilor angiotensinei II de tip 1 la șobolanii cu insuficiență cardiacă. Rolul kininelor și al receptorilor angiotensinei II de tip 2. J Clin Invest, 99, 1926-1935.

Mukherjee, D. și Sen, S. (1991). Alterarea fenotipurilor de colagen în cardiomiopatia ischemică. J Clin Invest, 88, 1141-1146.

Suzuki, G., Morita, H., Mishima, T., et al. (2002). Efectele monoterapiei pe termen lung cu eplerenonă, un nou blocant al aldosteronului, asupra progresiei disfuncției ventriculare stângi și remodelării la câinii cu insuficiență cardiacă. Circulation, 106, 2967-2972.

Rastogi, S., Mishra, S., Zaca, V., et al. (2007). Efectul monoterapiei pe termen lung cu blocantul receptorilor de aldosteron eplerenonă asupra proteinelor citoscheletice și metaloproteinazelor matriceale la câinii cu insuficiență cardiacă. Cardiovasc Drugs Ther, 21, 415-422.

Li, YY, Feng, Y., McTiernan, CF, et al. (2001). Reglarea în jos a metaloproteinazelor matriceale și reducerea leziunilor de colagen în inima umană în deficiență după sprijinul cu dispozitive de asistență ventriculară stângă. Circulation, 104, 1147-1152.

Klotz, S., Foronjy, RF, Dickstein, ML, și colab. (2005). Descărcarea mecanică în timpul suportului dispozitivului de asistență ventriculară stângă crește reticulare colagenului din ventricul stâng și rigiditatea miocardică. Circulation, 112, 364-374.

Matsumiya, G., Monta, O., Fukushima, N., și colab. (2005). Cine ar fi candidatul pentru o punte de recuperare în timpul suportului mecanic prelungit al ventriculului stâng în cardiomiopatia dilatativă idiopatică? J Thorac Cardiovasc Surg, 130, 699-704.

Bruggink, AH, van Oosterhout, MF, de Jonge, N., et al. (2006). Remodelarea inversă a matricei extracelulare miocardice după sprijinul prelungit al dispozitivului de asistență ventriculară stângă urmează un model bifazic. J Heart Lung Transplant, 25, 1091-1098.

Bruckner, BA, Stetson, SJ, Farmer, JA, et al. (2000). Implicațiile pentru recuperarea cardiacă a dispozitivului de asistență ventriculară stângă sprijină conținutul de colagen miocardic. Am J Surg, 180, 498-501.

Thohan, V., Stetson, SJ, Nagueh, SF și colab. (2005). Răspunsurile celulare și hemodinamice ale miocardului eșuat la suportul circulator mecanic cu flux continuu folosind dispozitivul de asistență ventriculară stângă DeBakey-Noon: o analiză comparativă cu dispozitive de tip pulsatil. J Heart Lung Transplant, 24, 566-575.

Klotz, S., Danser, AH, Foronjy, RF, și colab. (2007). Impactul terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei asupra matricei extracelulare de colagen în timpul suportului dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. J Am Coll Cardiol, 49, 1166-1174.

D'Ascia, C., Cittadini, A., Monti, MG, et al. (2006). Efectele stimularii biventriculare asupra remodelării interstițiale, a exprimării factorului de necroză tumorală-alfa și a morții apoptotice în miocardul uman eșuat. Eur Heart J, 27, 201-206.

Hessel, MH, Bleeker, GB, Bax, JJ, et al. (2007). Remodelarea ventriculară inversă după terapia de resincronizare cardiacă este asociată cu o reducere a tenacinei-C serice și a nivelurilor de metaloproteinaze-9 ale matricei plasmatice. Eur J Heart Fail, 9, 1058-1063.

Sabbah, HN (2004). Efectele dispozitivului de sprijin cardiac asupra remodelării inverse: mecanisme moleculare, biochimice și structurale. J Card Fail, 10, S207-S214.

Hudlicka, O., Brown, M., & Egginton, S. (1992). Angiogeneza în mușchiul scheletic și cardiac. Physiol Rev, 72, 369-417.

Karch, R., Neumann, F., Ullrich, R., și colab. (2005). Modelul spațial al capilarelor coronariene la pacienții cu cardiomiopatie dilatată, ischemică sau inflamatorie. Cardiovasc Pathol, 14, 135-144.

Abraham, D., Hofbauer, R., Schafer, R., et al. (2000). Reglarea selectivă a VEGF-A(165), VEGF-R(1) și scăderea densității capilare la pacienții cu cardiomiopatie dilativă, dar nu ischemică. Circ Res, 87, 644-647.

Hara, Y., Inoue, K., Ogimoto, A., et al. (2005). Efectul terapiei cu beta-blocante asupra defectelor de perfuzie miocardică în scintigrafia cu taliu-201 la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Cardiologie, 104, 16-21.

Akinboboye, OO, Chou, RL și Bergmann, SR (2002). Creșterea fluxului sanguin miocardic în bolile de inimă hipertensive de către antagoniștii angiotensinei: o comparație între lisinopril și losartan. J Am Coll Cardiol, 40, 703-709.

de Boer, RA, Siebelink, HJ, Tio, RA, et al. (2001). Carvedilolul crește factorul de creștere a endoteliului vascular plasmatic (VEGF) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică 1. Eur J Heart Fail, 3, 331-333.

Hall, JL, Grindle, S., Han, X., și colab. (2004). Profilarea genomică a inimii umane înainte și după suportul mecanic cu un dispozitiv de asistență ventriculară dezvăluie modificări ale rețelelor de semnalizare vasculară. Physiol Genomics, 17, 283-291.

Knaapen, P., van Campen, LM, de Cock, CC, et al. (2004). Efectele terapiei de resincronizare cardiacă asupra rezervei de perfuzie miocardică. Circulation, 110, 646-651.

Rastogi, S., Gupta, RC, Mishra, S., et al. (2005). Terapia pe termen lung cu Acorn Cardiac Support Device normalizează expresia genetică a factorilor de creștere și a gelatinazelor la câinii cu insuficiență cardiacă. J Heart Lung Transplant, 24, 1619-1625.

Chaudhry, PA, Mishima, T., Sharov, VG, et al. (2000). Reținerea epicardică pasivă previne remodelarea ventriculară în insuficiența cardiacă. Ann Thorac Surg, 70, 1275-1280.

Doughty, RN, Whalley, GA, Gamble, G., și colab. (1997). Remodelarea ventriculară stângă cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă datorată bolii cardiace ischemice. J Am Coll Cardiol, 29, 1060-1066.

Wong, M., Staszewsky, L., Latini, R., et al. (2002). Valsartanul aduce beneficii structurii și funcției ventriculare stângi în insuficiența cardiacă: studiu ecocardiografic Val-HeFT. J Am Coll Cardiol, 40, 970-975.

Chan, AK, Sanderson, JE, Wang, T., și colab. (2007). Antagonismul receptorilor de aldosteron induce remodelarea inversă atunci când este adăugat la blocarea receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 50, 591-596.

Klotz, S., Deng, MC, Stypmann, J., și colab. (2004). Presiunea ventriculară stângă și descărcarea volumului în timpul suportului pentru dispozitivul de asistență al ventriculului stâng pulsatil versus nepulsatil. Ann Thorac Surg, 77, 143-149.

Garcia, S., Kandar, F., Boyle, A., și colab. (2008). Efectele dispozitivelor de asistență ventriculară stângă cu flux pulsatil și continuu asupra descărcării ventriculare stângi. J Heart Lung Transplant, 27, 261-267.

Mancini, DM, Beniaminovitz, A., Levin, H., și colab. (1998). Incidența scăzută a recuperării miocardice după implantarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 98, 2383-2389.

Maybaum, S., Mancini, D., Xydas, S., și colab. (2007). Îmbunătățirea cardiacă în timpul suportului circulator mecanic: un studiu prospectiv multicentric al grupului de lucru LVAD. Circulation, 115, 2497-2505.

St John Sutton, MG, Plappert, T., Abraham, WT, și colab. (2003). Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra dimensiunii și funcției ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 107, 1985-1990.

Naismith, JH, Devine, TQ, Brandhuber, BJ și colab. (1995). Dovezi cristalografice pentru dimerizarea receptorului factorului de necroză tumorală neligandată. J Biol Chem, 270, 13303-13307.

Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., et al. (2002). Beneficiile pe termen lung ale stimularii biventriculare în insuficiența cardiacă congestivă: rezultate din studiul MUltisite STimulation in cardiomiopathy (MUSTIC). J Am Coll Cardiol, 40, 111-118.

Mann, DL, Acker, MA, Jessup, M., și colab. (2007). Evaluarea clinică a dispozitivului de sprijin cardiac CorCap la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Ann Thorac Surg, 84, 1226-1235.

Starling, RC, Jessup, M., Oh, JK și colab. (2007). Beneficii susținute ale dispozitivului de sprijin cardiac CorCap asupra remodelării ventriculare stângi: rezultate de urmărire de trei ani din studiul clinic Acorn. Ann Thorac Surg, 84, 1236-1242.

Bouchart, F., Tabley, A., Litzler, PY, et al. (2001). Revascularizarea miocardică la pacienții cu disfuncție ischemică severă a ventriculului stâng. Urmărire pe termen lung la 141 de pacienți. Eur J Cardiothorac Surg, 20, 1157-1162.

Jones, RH, Velazquez, EJ, Michler, RE, et al. (2009). Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucție ventriculară chirurgicală. NEngl J Med, 360, 1705-1717.

Starling, RC, McCarthy, PM, Buda, T., et al. (2000). Rezultatele ventriculectomiei parțiale stângi pentru cardiomiopatie dilatată: observații hemodinamice, clinice și ecocardiografice. J Am Coll Cardiol, 36, 2098-2103.

Dickstein, ML, Spotnitz, HM, Rose, EA și colab. (1997). Chirurgie de reducere a inimii: o analiză a impactului asupra funcției cardiace. J Thorac Cardiovasc Surg, 113, 1032-1040.

Athanasuleas, CL, Buckberg, GD, Stanley, AW, et al. (2004). Restaurarea ventriculară chirurgicală în tratamentul insuficienței cardiace congestive datorată dilatației ventriculare post-infarct. J Am Coll Cardiol, 44, 1439-1445.

Bach, DS și Bolling, SF (1996). Îmbunătățirea după corectarea insuficienței mitrale secundare în cardiomiopatia terminală cu anuloplastie mitrală. Am J Cardiol, 78, 966-969.

Acker, MA, Bolling, S., Shemin, R., şi colab. (2006). Chirurgia valvei mitrale în insuficienţa cardiacă: perspective din studiul clinic Acorn. J Thorac Cardiovasc Surg, 132, 568-577.

Wu, AH, Aaronson, KD, Bolling, SF și colab. (2005). Impactul anuloplastiei valvei mitrale asupra riscului de mortalitate la pacienții cu insuficiență mitrală și disfuncție sistolică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 45, 381-387.

Chen, Y., Park, S., Li, Y., şi colab. (2003). Modificări ale expresiei genelor în miocardul defectuos după suportul dispozitivului de asistență ventriculară stângă. Physiol Genomics, 14, 251-260.

Chen, MM, Ashley, EA, Deng, DX și colab. (2003). Rol nou pentru apelina inotropă endogenă puternică în disfuncția cardiacă umană. Circulaţie, 108, 1432-1439.

Margulies, KB, Matiwala, S., Cornejo, C., et al. (2005). Mesaje mixte: modele de transcripţie în eșecul și recuperarea miocardului uman. Circ Res, 96, 592-599.

Hall, JL, Birks, EJ, Grindle, S., et al. (2007). Semnătura moleculară a recuperării după sprijinul combinat al dispozitivului de asistență ventriculară stângă (LVAD) şi terapie farmacologică. Eur Heart J, 28, 613-627.

CAPITOLUL 9

Activarea sistemului renină-angiotensină în insuficiența cardiacă

Rajesh Kumar, Kenneth M. Baker și Jing Pan

SISTEMUL RENINA-ANGIOTENSINĂ

Sistemul renină-angiotensină (RAS) este un factor determinant major al funcției cardiovasculare și renale. Inhibitorii RAS oferă adesea prima linie de tratament pentru hipertensiunea arterială, reducerea postsarcină și prevenirea și tratamentul insuficienței cardiace (vezi capitolul 45).1 În cea mai simplă formă, RAS constă dintr-o cascadă de reacții enzimatice care implică trei componente: angiotensinogen (Ao), renina și enzima de conversie a angiotensinei (ACE), care generează un produs biologic activ al angiotensinei (ACE). Ang II se leagă de două tipuri de receptori specifici, angiotensină de tip 1 (AT1R) și de tip 2 (AT2R). Ambii receptori aparţin familiei de șapte domenii transmembranare, receptori heterotrimerici cuplati cu proteina G (GPCR). Majoritatea acțiunilor dăunătoare ale Ang II au fost atribuite interacțiunii cu receptorul AT1, care este receptorul predominant în țesuturile adulte, în timp ce AT2 produce în general efecte benefice.2 Au fost dezvoltate mai multe clase de medicamente pentru blocarea RAS, fie la nivelul sintezei Ang II, prin inhibarea reacțiilor enzimatice catalizate sau prevenirea interacțiunii cu Ang II, catalizate de ACE, sau prin prevenirea interacțiunii cu AT II.

Cea mai apropiată componentă a RAS, renina, a fost identificată cu mai bine de 100 de ani în urmă de Tigerstedt și Bergman.3 Descoperirile din ultimele 2 decenii au condus la caracterizarea RAS, atât ca sisteme sistemice, cât și ca sisteme locale sau tisulare.4 Contribuția relativă a RAS sistemic versus un local la diferitele patologii, cum ar fi hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă,5 este încă în dezbatere. Au fost identificate RAS, care includ noi peptide de angiotensină, enzime care catalizează sinteza acestor peptide, receptori pentru aceste noi peptide și noi roluri pentru renină și prorenină.0-9.

RAS SISTEMIC

RAS sistemic este cunoscut și ca RAS clasic, circulator sau endocrin, cu Ao și renina secretate în circulație din ficat și rinichi (aparatul juxtaglomerular), respectiv, iar etapa finală a sintezei Ang II are loc în circulație prin acțiunea ACE (membrană legată de celulele endoteliale), care are ca rezultat conversia Anga-II în decapeptidă (fig.19). Circulația Ao și renina par să contribuie la sinteza Ang II la nivel local la nivelul țesuturilor, estompând distincția dintre sistemele sistemice și cele locale.10 RAS circulant este implicat în principal în răspunsurile acute de menținere a volumului plasmatic și homeostaziei electroliților. Acestea includ vasoconstricția, un efect direct asupra reabsorbției tubulare de sodiu și secreția de aldosteron. Deși unele dintre efectele descrise anterior ar putea fi atribuite RAS local în rinichi, studii recente au abordat această problemă folosind knockout-ul specific de țesut al AT1R. Se pare că, în timp ce AT1R renal și vascular contribuie în mod egal la menținerea tensiunii arteriale normale, efectele hipertensive ale Ang II necesită AT1R în rinichi.11

Angiotensinogen

(452 aminoacizi)

Angiotensină I
(DRVYIHPFHL)

Angiotensina II

(DRVYIHPF)

AT1R AT2R

NA+ și retenție de apă Vasodilatație

Secreția de aldosteron

Vasoconstricție

FIGURA 9-1 Sistemul sistemic renină-angiotensină. RAS sistemic este compus din Ao derivat din ficat, renina derivata din rinichi si ACE derivat din endoteliu. Acesta din urmă este deosebit de abundent în celulele endoteliale pulmonare. Acțiunea secvențială a reninei și ACE asupra Ao produce octapeptida Ang II în circulație. Ang II acționează prin legarea de AT1R și AT2R, care produc în general efecte opuse. AT1R este receptorul predominant în țesuturile adulte. RAS sistemic este implicat în efecte acute de menținere a homeostaziei apei și sării și a tensiunii arteriale.

Dovezi recente sugerează că conductele colectoare, pe lângă celulele juxtaglomerulare, sunt o sursă importantă de prorenină circulantă în diabet.24 Femeile gravide au niveluri ridicate de prorenină circulantă, care provine în mare parte din ovare.25 Nu există dovezi ale conversiei proteolitice extrarenale a proreninei în renină; astfel rolul fiziologic al proreninei circulante a fost incert până la descoperirea recentă a receptorului (pro)reninei,23 care va fi descris mai târziu.

Sinteza și secreția de renină sunt promovate de tensiune arterială scăzută, stimuli simpatici și prostaglandine și sunt inhibate de hipertensiune arterială, sare și supraîncărcare de volum.26 Ang II exercită, de asemenea, un feedback negativ asupra producției de renină de către celulele juxtaglomerulare,27 care este motivul creșterii reactive observate a reniinei cu blocarea RAS.

Enzima de conversie a angiotensinei

ACE este o dicarboxipeptidil peptidază de 150 până la 180 kDa, care scindează cei doi aminoacizi terminali din decapeptida angiotensină I (Ang I), un produs al reacției Ao și renină, pentru a forma octapeptida Ang II. Spre deosebire de renină, ACE nu este specific unui singur substrat, ci scindează mai multe peptide, cum ar fi bradikinina, substanța P și tetrapeptida A-acetil-Ser-Asp-Lys-Pro (Ac-SDKP).28 Unele dintre efectele benefice ale inhibitorilor ACE au fost atribuite prevenirii degradării bradikininei și Ac-SDKP. Pe lângă celulele endoteliale vasculare ale plămânilor, retinei și creierului, ACE este, de asemenea, foarte exprimată pe marginea tubulară proximală a celulelor epiteliale din rinichi.29 În timp ce majoritatea ACE este ancorată de membrana celulară printr-o regiune hidrofobă C-terminală, eliminarea ACE eliberează enzima activă în diferite fluide corporale. Regiunea extracelulară a ACE conține două domenii catalitice omoloage și independente numite domenii N și C. O izoformă a ACE care conține doar domeniul C este exprimată în testicul, ceea ce duce la clasificarea ACE ca ACE somatic și testicular. Un studiu recent pe șoareci modificați genetic a arătat că domeniul C al ACE este locul predominant al clivajului Ang I in vivo.30 Localizarea ACE pe membranele celulelor endoteliale generează Ang II în imediata apropiere a mușchiului neted vascular, ceea ce este important pentru efectele vasoconstrictoare ale peptidei. Șoarecii knockout ACE au tensiune arterială scăzută, cu defecte hematopoietice și de dezvoltare.31

În ultimele 2 decenii, a devenit evident că mai multe țesuturi, altele decât cele care contribuie la RAS circulant, exprimă toate componentele RAS și generează Ang II la nivel local la nivelul țesuturilor. Acest lucru a fost cel mai clar demonstrat în creier, unde componentele circulante nu pot intra din cauza barierei hemato-encefalice. Beneficiile inhibitorilor RAS, care nu pot fi explicate doar pe baza reducerii tensiunii arteriale, au consolidat conceptul de generare locală și efectele Ang II. Progresele în tehnologia de cercetare, datorită disponibilității modelelor animale transgenice și knockout (a componentelor RAS), au confirmat și mai mult semnificația RAS local în diferite patologii. RAS locale au roluri specifice țesuturilor și sunt reglementate independent de sistemul circulant. Controversa majoră asociată cu RAS locale se referă la expresia reninei în țesuturile extrarenale, în special în inimă. Cu toate acestea, acest lucru nu a subminat cu adevărat conceptul de RAS local, deoarece enzimele alternative, cum ar fi catepsinele și chimaza, au fost identificate în mai multe țesuturi și care sunt implicate în conversia Ao în Ang II. Un RAS local a fost demonstrat în mod convingător în creier, inimă, vasculatură, rinichi, ochi, pancreas, organe reproducătoare și țesuturi limfatice și adipoase.4 Dovezi recente au indicat că, în timp ce RAS circulant exercită efecte hemodinamice acute, RAS-urile tisulare sunt implicate în efecte pe termen lung ale insuficienței renale și remodelare a sistemului cardiac, cum ar fi insuficiența renală țintă și remodelarea sistemului cardiac4. funcțiile RAS includ creșterea și remodelarea celulelor inimii, reglarea tensiunii arteriale, efectele centrale asupra aportului de alimente și apă și secreția de hormoni în pancreas.32

RAS cardiac

Cele mai multe dovezi susțin că Ang II cardiacă este sintetizată in situ și nu provine din captarea din circulație (Figura 9-2). Un studiu cantitativ folosind perfuzie cu Ao marcată radioactiv a arătat că mai mult de 90% din Ang I cardiacă și 75% din Ang II cardiacă sunt sintetizate în situsurile cardiace.33 Componentele precursoare ale RAS pentru biosinteza Ang II sunt prezente atât în miocite cardiace, cât și în fibroblaste.34 Concentrația interstițială a Ang II în inimă este de aproximativ 100 de ori mai mare decât concentrația plasmatică a miocardiei A, deși concentrația plasmatică A este de aproximativ 100 de ori mai mare decât cea a miocardiei A. doar 1% până la 4% din plasmă.35-30 Există dezbateri cu privire la care și în ce cantitate componentele RAS sunt sintetizate local sau sunt preluate din plasmă. Cea mai mare parte a controverselor se referă la sursa reninei în inimă.10 A fost propusă captarea activă din plasmă de către celulele endoteliale, cardiomiocite și fibroblaste, în plus față de sinteza de novo.37-39 Au fost descrise două mecanisme de captare: unul care este mediat de receptorii manoză-6-fosfat și altul care nu reprezintă în principal receptorii de manoză-6-fosfat și altul care nu reprezintă în principal. prorenina glicozilată de către celulele inimii, în timp ce aceasta din urmă implică absorbția proreninei neglicozilate și are ca rezultat generarea intracelulară de peptide de angiotensină.41 Dovezile emergente sugerează că în condiții specifice renina este sintetizată în țesuturile cardiovasculare. ARNm al reninei a fost detectat în atrii cardiace, ventriculi și culturi primare de miocite ventriculare de șobolan nou-născuți și adulți.34-42 Au fost raportate niveluri cardiace crescute de ARNm de renină la pacienții care au urmat infarct miocardic și în ventriculii animalelor cu experimente experimentale.

modele de infarct.43 ARNm-ul și proteina reninei au fost detectate în miocitele cardiace canine, ale căror niveluri sunt reglate în sus de insuficiența cardiacă indusă de stimularea ventriculară.44 Un al doilea transcript al reninei, lipsit de regiunea de codificare pentru peptida semnal secretor și numit Exonul 1A renină, a fost detectat în creier, în mod interesant, în glandele adrenale, ex. renina este singura transcriere a reninei exprimată în inimă. Această din urmă observație poate ajuta la explicarea discrepanței din literatura de specialitate în ceea ce privește exprimarea reninei cardiace. Este posibil ca metodele utilizate în studiile cu rezultate negative să nu fi detectat această transcriere nou identificată. Interesant este că acest ARNm care codifică renina potențial intracelulară este supraregulat în ventriculul stâng în urma infarctului miocardic.45 Astfel, a fost sugerată posibilitatea apariției a două RAS cardiace, unul RAS intracardiac și altul un RAS intracelular condus de exonul 1A renină.41

Producția locală de Ao și ACE este mai puțin controversată. ARNm și proteina Ao au fost detectate în inima omului, câinelui și șobolanului, precum și în miocitele și fibroblastele cardiace de șobolan în cultura celulară primară.34 A fost raportată reglarea în creștere a genei Ao în inimă, într-un model experimental de supraîncărcare a presiunii.46 ACE a fost detectată în inima umană și de șobolan, cu cantități mai mari în atrii în comparație cu celulele fibroblastice majore. tipuri de inimă care exprimă ACE. ACE a fost de asemenea detectat în culturi primare de miocite cardiace adulte și neonatale.42-49 Există și alte enzime, cum ar fi catepsinele și chimaza, care pot înlocui renina și ACE în procesarea Ao în inimă. S-a demonstrat că catepsina D crește numărul de miocite cardiace de la inimile canine cu ritm defect, iar catepsina G a fost crescută în mastocite ale inimii nefuncționale la oameni.44,50 Rolul implicării catepsinei D în generarea Ang II este evident în VSMC, unde catepsina D este principalul răspuns aspartic la proteinază aspartică la sinteza de glucoză D II sporită. sau o modificare a VSMC, de la fenotipul contractil la unul sintetic.52,53 Catepsina D scindează Ao în Ang I și chimaza transformă Ang I în Ang II. Chimaza este foarte specifică pentru Ang I și nu degradează bradikinina și peptida intestinală vasoactivă. În extractele miocardice de la om și câine, chimaza a reprezentat aproximativ 90% din activitatea de formare a Ang II; totuși, contribuția în țesutul intact nu este clară.54,55 Căile duale ale generării Ang II, de către chimază și ACE, s-au demonstrat că au un rol important în remodelarea cardiacă, în inimile de hamster supraîncărcate de presiune și la șoarecii transgenici care supraexprimă chimaza umană în inimă.56,57 În plus față de formarea Ang II, chimaza poate produce efecte independente de Ang II prin conversia TGF-|3 latent în TGF-p activ și procolagen de tip 1 în colagen. cardiomiopatie și insuficiență cardiacă indusă de tahicardie.60 Astfel, căile alternative de sinteza Ang II sunt prezente în inimă; deși rămâne neclar în ce situații are loc sinteza Ang II independentă de renină sau independentă de ACE.

Activitatea RAS cardiacă este sub controlul influențelor reglatoare specifice țesutului și diferă de cea a RAS sistemic. De exemplu, o creștere a masei ventriculare stângi produsă de constricția aortei abdominale poate fi prevenită de un inhibitor ECA fără modificarea postîncărcării.61 Activitatea RAS cardiacă este influențată de mai multe stări fiziopatologice. Supraîncărcarea de volum este asociată cu expresia crescută a reninei și

ACE, în timp ce supraîncărcarea de presiune crește expresia Ao și AT1.34 Întinderea mecanică a miocitelor cardiace crește eliberarea Ang II din celule.62 Expresia genei Ao este crescută în inimă de cardiotrofină-1, glucocorticoizi, estrogen și hormon tiroidian, care stimulează producția de peptidă II, la rândul său, antriurală34,6. reglează nivelurile de renina și ARNm Ao.34 Ang II are un efect diferențial asupra expresiei reninei și Ao în miocitele și fibroblastele cardiace, reglându-le pozitiv pe primele, în timp ce le reglează negativ pe cele din urmă.62,64 Împreună, aceste observații sugerează că RAS reprezintă o buclă paracrină/autocrină auto-susținută, care involuează atât fibroblastele cardiace, cât și miocitocrinele cardiace.

RAS cardiac intracelular

În plus față de RAS sistemic și local, studii recente au furnizat dovezi ale unui RAS complet, funcțional în interiorul celulelor, descris ca un RAS „intracrin" sau intracelular (Figura 9-3).7 RAS intracelular este caracterizat prin prezența componentelor în interiorul celulei, sinteza Ang II intracelular și acțiuni ale Ang II care provin din locația intracelulară. După cum sa menționat mai devreme, Ao și renina sunt în general secretate de celulele în care are loc sinteza, ceea ce face ca conceptul de sinteza intracelulară a Ang II să pară neplauzibil. Cu toate acestea, studii recente au demonstrat că, în anumite condiții, celulele redistribuie Ao și renina, ducând la sinteza intracelulară și reținerea Ang II.

membrană

Într-un sistem intracelular.53 Studiile au arătat că participarea unor mecanisme alternative pentru sinteza Ang II poate depinde de stimul și tipul de celulă.67 Mai multe celule, cum ar fi miocitele cardiace, fibroblastele, celulele mezangiale renale și celulele musculare netede vasculare (VSMC), s-au dovedit că sintetizează Ang II intracelular în condiții hiperglicemice.53'00'07. sunt crescute în continuare în asociere cu hipertensiunea arterială.08 În plus față de sinteza Ang II, au fost demonstrate situsuri de legare funcționale intracelulare a Ang II pe nucleii renali și hepatocitari și pe cromatină.09-72 Deși situsurile de legare ale Ang II nucleare sunt asemănătoare AT1R, natura legării cromatinei nu este cunoscută. A fost demonstrată cuplarea cromatinei și a receptorilor Ang II de membrană nucleară la creșterea sintezei ARN și a transcripției genice a Ao, reninei și factorului de creștere derivat din trombocite (PDGF).73

Acțiunile intracelulare ale Ang II au fost denumite acțiuni „intracrine".74 Producția intracelulară de Ang II în miocite cardiace cultivate și în inima șoarecelui folosind un promotor specific a dus la creșterea celulelor hipertrofice și respectiv hipertrofie biventriculară.75 Modelul in vivo a fost însoțit de o creștere a expresiei genelor, dar fără nicio modificare a tensiunii arteriale. S-a demonstrat că microinjectarea Ang II în VSMC de șobolan crește Ca2+ citosolic și nuclear ([Ca2+]i), care a fost secundară unui influx de Ca2+ extracelular.70 În plus, Ang II intracelular participă la stresul oxidativ indus de diabet și la fibroza cardiacă în inimile de șobolan. Studiile asupra miocitelor cardiace de șobolan nou-născuți de cultură au arătat că Ang II intracelular reglează Ao, renina și receptorul AT1R printr-un mecanism de feedback pozitiv.00 Unele dintre efectele intracrine ale Ang II nu

sunt blocate de blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) din cauza penetrării celulare limitate a acestor medicamente sau a posibilelor mecanisme independente de AT1R75.

Semnificația fiziopatologică a RAS cardiac intracelular rămâne de determinat în populația clinică generală.78 Diabetul este un stimul major pentru activarea RAS intracelular. Deoarece sinteza miocitelor cardiace Ang II în diabet este dependentă de chimază și efectele intracelulare Ang II nu sunt blocate de ARB, modalitățile terapeutice, altele decât ARB și inhibitorii ECA, care ar bloca sinteza intracelulară sau efectele intracrine ale Ang II, ar putea oferi un rezultat mai bun la pacienții diabetici, prin reducerea afectarii organelor terminale.

Ang II a fost considerat în mod tradițional produsul final activ biologic al RAS. Dovezile recente indică faptul că angiotensinele suplimentare cu lanț mai scurt servesc și ca peptide efectoare în acest sistem (Figura 9-4). Aceste peptide cu lanț mai scurt includ Ang (1-7), o heptapeptidă căreia îi lipsește fenilalanina C-terminală a Ang II; Ang III, o heptapeptidă lipsită de restul de aspartat N-terminal; și Ang IV, o hexapeptidă, lipsită de cei doi aminoacizi N-terminali. Modularea nivelurilor de peptide și a enzimelor care generează aceste peptide a fost asociată cu reglarea cardiovasculară, așa cum se discută în secțiunea următoare. În plus față de aceste peptide, au fost descrise noi funcții ale (pro)reninei care probabil vor avea un impact semnificativ asupra abordărilor noastre terapeutice ale bolilor cardiovasculare.

Ang (1-7) și ACE2

Ang (1-7) se formează fie prin acțiunea endopeptidazei neutre asupra Ang I, fie prin monocarboxipeptidaza recent descoperită, enzima de conversie a angiotensinei 2 (ACE2), asupra Ang II. Ang (1-7) provoacă răspunsuri cardiovasculare, cum ar fi antihipertensive, antihipertrofice, antifibrotice și antitrombotice, care sunt în general opuse celor mediate de Ang II. Efectele Ang (1-7) pot fi mediate prin semnalizare directă ca rezultat al legării la receptorul Mas cuplat cu proteina G, un produs al oncogenei Mas, sau prin modularea semnalizării receptorilor AT1, ca rezultat al heterodimerizării receptorilor Mas și AT1. calea preferată. Au fost raportate generarea locală de Ang (1-7) în miocardul câinilor și creșterea Ang (1-7) în miocitele cardiace în timpul dezvoltării insuficienței cardiace ulterioare ligaturii arterei coronare.81'82 În plus, perfuzia intravenoasă de Ang (1-7) atenuează dezvoltarea insuficienței cardiace după infarctul miocardic, sugerând un rol al enzimei ACE în remodelarea acestei peptide. a crescut semnificativ în inima umană în deficiență.84 Șoarecii ACE2-knockout au disfuncție ventriculară stângă și subțierea peretelui, împreună cu niveluri crescute de Ang II. Doubleknockout-ul ACE și ACE2 previne complet anomaliile cardiace și creșterea producției de Ang II.85 Supraexpresia ACE2 mediată de lentiviral are efecte de ameliorare asupra tensiunii arteriale

și fibroză cardiacă la șobolanii hipertensivi spontan. În mod similar, există un efect protector asupra inimii prin păstrarea funcției cardiace, a mișcării peretelui ventricular stâng și a contractilității, într-un model de infarct miocardic.86 Cu toate acestea, șoarecii

transgenici cu expresie crescută a ACE2 cardiac prezintă o incidență mare a morții subite din cauza tahicardiei ventriculare și fibrilației ca urmare a joncțiunii gap-ului, echilibrarea eficientă a joncțiunii gap între ACE2 și proliferarea vasoconstrictive. efectele Ang II și efectele vasodilatatoare și antiproliferatoare ale Ang (1-7).88 Cardiomiopatia dependentă de vârstă la șoarecii ACE2 nul a fost legată de creșterea stresului oxidativ mediat de Ang II și infiltrarea neutrofilă în absența ACE2.89 Screening-ul bazat pe structură al compușilor terapeutici în dezvoltare a identificat candidații hipertensiunii arteriale care sporesc activitatea hipertensiunii sanguine în vitro in vitro. șobolani.90 În plus, a fost observată îmbunătățirea funcției cardiace și inversarea fibrozei miocardice, perivasculare și renale cu acești compuși.

Ang III

Ang III, numită și Ang-(2-8), este generată din Ang II de aminopeptidaza A (APA), care scindează legătura Asp1-Arg2 din Ang II. Rolul fiziologic major al Ang III este în creier, unde s-a dovedit a fi mai important decât Ang II, în reglarea centrală a hipertensiunii arteriale și a eliberării vasopresinei.91 Ang III are afinitate pentru receptorii AT1R și AT2R care este comparabilă cu cea a Ang II.91 APA este, de asemenea, puternic exprimată în rinichi. S-a demonstrat recent că conversia renală a Ang II în Ang III este critică pentru natriureza mediată de AT2R și poate avea un rol semnificativ în tulburările caracterizate prin Na+ și retenția de lichide, cum ar fi hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă congestivă.92 Ang III, APA și aminopeptidaza N (APN) ar putea oferi o țintă terapeutică centrală presupusă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.93

Ang IV

Ang III este metabolizată la angiotensină IV (Ang IV) de către APN. Ang IV mediază funcțiile fiziologice din sistemul nervos central, inclusiv reglarea fluxului sanguin, învățarea și memoria.94 Ang IV se leagă de o proteină membranară integrală de tip II, numită AT4, care a fost recent identificată ca aminopeptidază reglată de insulină (IRAP).95 AT4/IRAP este exprimată în mai multe țesuturi, inclusiv creier, rinichi, vase de sânge și inimă. Acțiunile Ang IV, mediate prin receptorul AT4, pot fi legate de activarea mai multor căi de semnalizare intracelulară sau de inhibarea activității enzimatice a IRAP, ale cărei substraturi fiziologice includ vasopresina.96 Mai multe studii au sugerat un rol pentru Ang IV în bolile cardiovasculare, prin aceea că Ang IV îmbunătățește creșterea celulelor în fibroblastele cardiace, în endotele, VSMClium IV și VSMClium IV. factorul de transcripție proinflamator NF kB, care reglează expresia mai multor gene implicate în aterogeneză și tromboză.97

Receptor pro(renină).

Pro(renina), precursorul inactiv al reninei, a raportat niveluri în sânge de până la zece ori mai mari decât renina, în special în diabet.24-98 În mod interesant, nu se cunoaște nicio zonă de activare extrarenală a proreninei, ceea ce a condus la speculația că prorenina nu are niciun rol fiziologic semnificativ. Cu toate acestea, identificarea recentă a unui receptor specific (pro)reninei ne-a schimbat înțelegerea cu privire la rolurile (pro)reninei în

procesele fiziopatologice.23 Receptorul (pro)reninei este o proteină de 350 de aminoacizi, cu un singur domeniu transmembranar care este exprimat în mai multe țesuturi, inclusiv inima. Receptorul (pro)reninei leagă în mod specific atât renină, cât și prorenină. După legarea de receptor, o modificare conformațională face ca prorenina să fie activă catalitic, care poate produce Ang II la nivel local și, prin urmare, disponibilă pentru a se lega de receptorii Ang II.99 Astfel, prorenina circulantă ar putea contribui semnificativ la producția tisulară de Ang II.23 Eficiența catalitică a reninei pentru generarea Ang II este, de asemenea, îmbunătățită atunci când este legată de acest receptor. Pe lângă faptul că oferă o capacitate îmbunătățită de generare locală de Ang II, receptorul (pro)renină mediază evenimentele de semnalizare intracelulară, care probabil contribuie la efectele patologice ale activării RAS.100 Când se leagă de receptorul (pro)renină, renina și prorenina activează MAPK-urile legate de semnal extracelular (ERK1/2), induc eliberarea și eliberarea inhibitorului ADN a plasminotipului TGF și a activatorului TGF. 1 (PAI-1) în celulele mezangiale, care poate contribui la apariția bolii fibrotice renale, în special atunci când blocarea terapeutică a Ang II crește nivelurile de renina plasmatică. AT1R.103 A mai fost

au raportat că prorenina exercită efecte independente de angiotensină în cardiomiocite.100 Prorenina a indus, de asemenea, stimularea căii p38 MAPK/HSP27, ducând la modificări ale dinamicii filamentului de actină care pot sta la baza hipertrofiei cardiace severe descrise la șobolanii cu supraexpresie hepatică a proreninei. Un rol funcțional direct al receptorului de renină/prorenină ar putea contribui la procese de boală, cum ar fi hipertensiunea arterială, insuficiența cardiacă și complicațiile cardiovasculare induse de diabet zaharat.105 În concluzie, receptorul pro(renină) poate servi ca o nouă țintă de tratament (blocante ale receptorilor), care previne atât generarea Ang II la situsurile tisulare, cât și indusă de prorenină, efect independent de Ang II-95.

CĂI DE SEMNALIZARE MEDIATE DE ANGIOTENSINĂ II ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA (vezi capitolul 45)

Receptorii angiotensinei II

Ang II, principala peptidă bioactivă a sistemului renină-angiotensină, are un rol critic în controlul homeostaziei cardiovasculare. Este important în diferite boli cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială, ateroscleroza, restenoza după angioplastie și insuficiența cardiacă congestivă.106-108 Acțiunile multiple ale Ang II sunt mediate prin căi de semnalizare intracelulare specifice, foarte complexe, care sunt stimulate în urma legării inițiale a peptidei la receptori specifici. În celulele de mamifere, Ang II mediază efectele prin (cel puțin) doi receptori de membrană plasmatică cu afinitate mare: AT1 și AT2. Ambele subtipuri de receptor au fost clonate și caracterizate farmacologic.109-110 Cele două receptori, care aparțin superfamiliei de receptori cuplați cu proteina G (GPCR), au căi și funcții de semnalizare diferite.111,112 Subtipul receptorului AT1 (AT1R) este exprimat omniprezent și este implicat în majoritatea acțiunilor biologice ale binecunoscutelor Ang II. AT1R a fost donat pentru prima dată în 1991109,113 și constă din 359 de aminoacizi cu o masă moleculară de 41 kDa. Două subtipuri AT1R au fost descrise la rozătoare, AT1a și AT1b, cu o identitate de secvență de aminoacizi mai mare de 94%114 și care au proprietăți

farmacologice și distribuție tisulară similare. Gena AT1 umană a fost mapată la cromozomul 3.115. AT1R este o glicoproteină care conține situsuri de glicozilare extracelulară la capătul amino terminal (Asn4) și a doua buclă extracelulară (Asp176 și Asn188). Domeniul transmembranar de la extensia amino-terminală și segmentele din prima și a treia buclă extracelulară sunt responsabile pentru interacțiunile proteinei G cu receptorul.116 AT1R interacționează cu diferite proteine G heterotrimerice, inclusiv Gq/11, Gi/o, Ga12 și Ga13, care se cuplează la cascade de semnalizare distincte. AT1R transactivează căile de creștere și mediază efectele majore ale Ang II, cum ar fi vasoconstricția, secreția de aldosteron, contractilitatea cardiacă crescută, reabsorbția tubulară renală de sodiu, proliferarea celulară, hipertrofia vasculară și cardiacă, răspunsurile inflamatorii și stresul oxidativ. Coada citoplasmatică.118 Internalizarea GPCR implică fosforilarea receptorului, care poate fi mediată parțial prin caveola.119 Studiile au arătat că un segment bogat în serină/treonină al capătului carboxi terminal este esențial pentru fosforilarea și internalizarea receptorului120 și că receptorul protein kinazei G (GRK) are un rol important în desensibilizarea serinei AT1. a receptorului ocupat de agonist.121

Spre deosebire de AT1R, rolul fiziologic al AT2R a fost mai puțin bine caracterizat. AT2R este diferit de AT1R în organizarea genomică, expresia specifică țesutului și în mecanismele de semnalizare. AT2R este caracterizat printr-o afinitate mare pentru antagoniștii receptorilor nonpeptidici PD123319, PD123177 și CGP42112 și o afinitate foarte scăzută pentru losartan și candesartan (antagoniști selectivi ai AT1R). într-o varietate de specii, inclusiv oameni, șobolani și șoareci. 110.123.124 AT2R este un receptor cu șapte domenii transmembranare, codificat de o proteină de 363 de aminoacizi cu o masă moleculară de 41 kDa, dar împărtășește doar 34% identitate de secvență cu AT1R.124 Interesant, gena care codifică AT2R este localizată pe cromozomul II, în contrast cu AT2R, prin stimularea AT2R, în AT2R. nu este urmată de interacțiunea receptorului activat cu p-arrestinele și internalizarea ulterioară,125 sugerând că mecanismele clasice, mediate de p-arrestină, nu participă la desensibilizarea omoloagă a AT2R și că reglarea sa este diferită de AT1R și de majoritatea celorlalte GPCR. AT2R este foarte exprimat în țesuturile fetale, expresia scăzând dramatic după naștere și fiind limitată la doar câteva organe, inclusiv sistemul cardiovascular. AT2R sunt reexprimate la animalul adult după leziuni cardiace și vasculare și în timpul vindecării rănilor, sugerând un rol pentru acest receptor în remodelarea, creșterea și/sau dezvoltarea țesuturilor. AT2R induce adesea răspunsuri opuse la AT1R, incluzând vasodilatație, anticreștere, efecte antihipertrofice și cardioprotectoare.126-128 AT2 exercită efecte antiproliferative și apoptotice în VSMC și scade formarea neointimală ca răspuns la leziuni prin contracararea acțiunilor Ang II mediate de calea inimii,1229129. stări, inhibând creșterea și remodelarea și inducerea vasodilatației.130 După infarctul miocardic (IM), supraexprimarea AT2R ajută la păstrarea funcției ventricularului stâng (LV), indicând un rol benefic pentru AT2 în remodelarea post-infarct miocardic.127,131 Supraexprimarea AT2R în ventriculul stâng al șobolanilor supraîncărcați cu presiune

140 fibroza miocardică și diametrul miocitelor, indicând faptul că supraexpresia AT2R în miocitele cardiace modifică răspunsul patologic la hipertrofia ventriculară indusă de banda aortică. șobolanii 133 și CH 9 au un rol semnificativ în protecția

împotriva dezvoltării timpurii a dilatației VS și în scăderea mortalității precoce după IM. Efectele cardioprotectoare ale antagoniștilor AT1R în remodelarea post-IM sunt probabil legate în parte de răspunsurile mediate de Ang II prin intermediul AT2R.127,128

Au fost descriși alți doi receptori Ang II: AT3 și AT4. AT3R este specific peptidei, recunoscând în principal Ang II. Acest subtip nu se leagă de liganzi nonpeptidici, cum ar fi losartanul sau PD123319 (antagonist selectiv AT2R) și a fost observat doar în liniile celulare. AT4R, care este distribuit în inimă, plămâni, rinichi, creier și ficat, se leagă de Ang IV,134, dar nu losartan sau PD123319. AT4R a fost identificat în 1992 ca un situs specific de legare de mare afinitate pentru hexapeptida Ang IV (VYIHPF),135 o aminopeptidază reglată de insulină.95-130 Receptorii AT4 și AT1/AT2 sunt entități distincte cu specificități diferite ale ligandului și distribuții diferențiate ale țesutului. eliberarea și crește activitatea endotelială de oxid nitric sintaza (eNOS).137-140 Ang IV stimulează, de asemenea, activitatea fosfatidilinozitol-3 kinazei (PI3K) și fosfatidilinozitol-dependent kinazei 1 (PDK1) și induce fosforilarea proteinei kinazei B și ERK1/2. efectele proliferative ale peptidei. Ang IV a indus expresia inhibitorului 1 al plasminogenului activator în celulele endoteliale, sugerând un rol pentru Ang IV în fibrinoliză.142 Ang IV activează, de asemenea, calea NF kB și crește genele proinflamatorii în VSMC.97 AT4R a fost, de asemenea, caracterizat în inimă, unde Ang IV stimulează sinteza proteinelor în generarea de fibroblaste și ejecția ventriculară stângă143. a genelor imediate timpurii c-fos și egr-1 în inima izolată.144,145 Aceste date sugerează că această peptidă de degradare a Ang II ar putea participa la patogeneza bolilor cardiovasculare. Cu toate acestea, importanța generală a semnalizării mediate de AT4R în bolile cardiovasculare trebuie clarificată în continuare. În acest capitol, accentul nostru principal va fi pe căile de semnalizare mediate de AT1 și AT2.

AT 1-Semnalizare intracelulară mediată

Căi de semnalizare clasice dependente de proteina G. Ca și alți șapte membri ai familiei de receptori de domeniu care se întinde pe membrană, legarea agonistului de AT1R inițiază o multitudine de evenimente intracelulare. AT1R se cuplează cu proteina Gq/11, care stimulează fosfolipaza C (PLC) pentru a genera mesagerii secundi diacilglicerol (DAG) și inozitol trifosfat (IP3). DAG activează protein kinaza C (PKC) și IP3 se leagă de receptorul său de pe reticulul sarcoplasmatic, deschizând un canal care permite efluxul de calciu în citoplasmă. Activarea fosfolipazei D (PLD) indusă de Ang II are ca rezultat hidroliza fosfatidilcolinei în colină și acid fosfatidic (PA). PA este convertit rapid în DAG, ceea ce duce la activarea susținută a PKC. Atât semnalizarea mediată de PKC, cât și de calciu sunt implicate în vasoconstricție și hipertrofia cardiacă.140-149 S-a demonstrat că Ang II fosforilează și activează fosfolipaza A2 (PLA2), ceea ce duce la producerea de acid arahidonic (AA), moleculă precursor pentru generarea de prostaglandine și care este implicată în creșterea hiperfitrofiei cardiace indusă de Ang II. AT1R se cuplează, de asemenea, la Gi/o, inhibând adenilil ciclaza în mai multe țesuturi țintă, atenuând astfel producția de AMPc mesager al doilea.151 Când producția acestui din urmă vasodilatator este

scăzută datorită activării AT1, rezultă o vasoconstricție. AT1 este, de asemenea, implicat în deschiderea canalelor de Ca2+ și un aflux de Ca2+ extracelular în celule.152,153 Activarea canalelor de Ca2+ de tip L este mediată de AT1R cuplat la proteinele G12/13 (Figura 9-0).154.

Fosforilarea tirozinei mediată de AT1. Ang II induce acțiuni prin activarea tirozin kinazelor, care la rândul lor fosforilează multe ținte din aval, care sunt asociate cu creșterea și apoptoza celulară, diferențierea, transformarea și contracția vasculară. Tirozin kinazele activate de Ang II/AT1R includ multe receptori tirozin kinaze (RTK), cum ar fi receptorul factorului de creștere epidermic (EGFR), receptorul factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFR) și receptorul factorului de creștere asemănător insulinei (IGFR) și tirozin kinazele nonreceptoare, cum ar fi kinazele familiei Src, kinazele Janus kinazei focale (FAK) tirozin kinaze (de exemplu, Pyk2), p130Cas și PI3K (Figura 9-7).150.155-157 Stimularea Ang II a creșterii celulare a fost descrisă în miocitele cardiace și VSMC. Aceste efecte sunt asociate cu o fosforilare crescută a tirozinei și activarea MAPK-urilor și a căilor aferente, care au ca rezultat o expresie crescută a genelor de răspuns timpuriu, cum ar fi c-fos, c-jun și c-myc, controlând astfel proliferarea și creșterea celulară. Rolul tirozin kinazelor în semnalizarea mediată de Ang II a fost revizuit pe larg în Touyz et al150,150,158 și doar evoluțiile recente vor fi discutate aici.

Receptori tirozin kinaze. În ultimii ani, a devenit evident că transactivarea RTK-urilor de către agoniştii GPCR este un fenomen general care a fost demonstrat pentru multe GPCR-uri şi RTK-uri neînrudite.159,100 Efectele mitogenice ale Ang II pot fi mediate prin transactivarea RTK-urilor. Transactivarea mediată de AT1R a fost demonstrată pentru EGFR, PDGFR și IGFR.101 EGFR este exprimat endogen în numeroase tipuri de celule și este un receptor important în controlul multor procese celulare fundamentale.102 Transactivarea este mediată de mai multe molecule de semnalizare intermediare, inclusiv Ca2+, PKC, Pyk2, PKC, Pyk2, oxygen și specii reactive care generează metaloproteine (ROS și Srcina) Liganzi asemănătoare EGF.101,103-105 Blocarea activității kinazei EGFR elimină semnalizarea în aval mediată de Ang II, cum ar fi activarea ERK1/2 în VSMC și miocite cardiace,101,100 sugerând că transactivarea EGFR reprezintă majoritatea răspunsurilor induse de creșterea prin promovarea Ang II. Studiile au demonstrat că activarea EGFR este implicată în contracția vasculară indusă de Ang II, creșterea celulelor, hipertrofia cardiacă și hipertensiune arterială.107 Recent s-a demonstrat că transactivarea indusă de Ang II a receptorului IGF-1 este un mediator critic al activării PI3K de către Ang II.108,109. Kinaza sensibilă la ROS, diferită de Src sau JAK2.170 Sa demonstrat că transactivarea PDGFR indusă de Ang II contribuie la hipertrofia cardiacă și la remodelarea vasculară.171-173.

Tirozin kinaze nonreceptoare

Src Family Kinaze. Studiile au demonstrat că kinazele familiei Src, cum ar fi c-Src, au un rol important în reglarea răspunsurilor de creștere induse de Ang II.174,175

Familia Src kinazei constă din cel puțin 14 membri, dintre care c-Src de 00 kDa este un prototip al membrilor celulari ai kinazelor familiei Src (Yes, Lck, Frng Blk și Yrk). Toți membrii familiei Src împărtășesc domenii funcționale comune, inclusiv o secvență de miristoilare N-terminală pentru țintirea membranei, domeniile SH2 și SH3 pentru legarea proteinelor și un domeniu kinazei și un domeniu necatalitic C-terminal.170 c-Src este exprimat abundent în VSMC și cardiomiocite.

FIGURA 9-6 Căi clasice de transducție a semnalului mediate de AT1R. Legarea Ang II la AT1 duce la activarea cuplată a proteinei G a PLC (fosfolipaza C) prin Gq, rezultând hidroliza fosfatidilinozitolului și formarea acumulării de IP3 (inozitol trifosfat) și DAG (diacilglicerol). IP3 mobilizează Ca2+ din depozitele reticulare sarcoplasmatice, iar DAG activează PKC (protein kinaza C). Atât semnalizarea mediată de PKC, cât și de calciu sunt implicate în vasoconstricție și hipertrofia cardiacă. AT1R se cuplează cu Gj/O, rezultând inhibarea adenilil ciclazei și atenuarea producției de cAMP, ducând la vasoconstricție. Activarea fosfolipazei A2 (PLA2) duce la producerea de acid arahidonic (AA) și la generarea de prostaglandine. Cuplarea AT1R la G12/13 are ca rezultat deschiderea canalelor de Ca2+ de tip L și crește influxul de Ca2+ extracelular.

Ang II

Ang II

Ca2+

PLC

influxul de Ca2+

PLA2

PLD

PA

—► DAG

Adenil ciclaza

AA

Canale de Ca2+ de tip L

IP3

CH 9

Prostaglandine

Ca2+

PKC

tabără

FIGURA 9-7 Ang II induce activarea tirozin kinazelor prin AT1R. Ang II influențează activitatea receptorilor tirozin kinazelor, cum ar fi EGFR (receptorul factorului de creștere epidermic) și PDGFR (receptorul factorului de creștere derivat din trombocite). Evenimentul de transactivare este mediat de mai multe molecule de semnalizare intermediare, inclusiv Ca2+, PKC, Pyk2, Src și specii reactive de oxigen (ROS). EGFR transactivat servește ca schelă pentru adaptoarele din aval, ceea ce duce la activarea MAPK-urilor. Ang II fosforilează, de asemenea, multiple tirozin kinaze nonreceptoare, cum ar fi JAK-STAT, FAK, Pyk2, p130Cas și PI3K. Tirozin kinazele activate fosforilează multe ținte în aval, care reglează efectele celulare induse de Ang II.

și activat rapid de Ang II.177 S-a demonstrat că c-Src este activat de G|3y într-o manieră dependentă de ROS și este implicat în activarea unei varietăți de căi din aval. Activarea PLCy indusă de Src, care este un substrat pentru membrii familiei Src kinazei, promovează eliberarea de Ca2+ din depozitele intracelulare. Src este, de asemenea, necesar pentru activarea indusă de Ang II a ERK1/2, Pyk2 și a mai multor proteine din aval, inclusiv FAK, paxilină, JAK2, STAT1, caveolina și proteina adaptor Shc,178 indicând faptul că activarea Src are un rol esențial în Ang II mediată de citoscheletul, reorganizarea și reorganizarea citoscheletale, migrația focală, adeziunea și formarea celulelor. Activarea crescută a Src de către Ang II poate fi un mediator important al hipertrofiei cardiace și al remodelării vasculare.

Activare FAK și PYK2. FAK și PYK2, denumite și kinază de adeziune celulară, tirozin kinază focală de aderență asociată sau tirozin kinază proteină dependentă de calciu,179 sunt localizate în mod proeminent în cadrul adeziunilor focale și au un rol de semnalizare în reglarea comportamentului celular rezultat din interacțiunea integrinei cu matricea extracelulară. Studiile anterioare au demonstrat că activarea FAK și PYK2 au fost implicate în progresia hipertrofiei cardiomiocitelor și au un rol important în efectele celulare mediate de Ang II.180-183 Ca o consecință a asocierii cu c-Src, FAK suferă o fosforilare suplimentară a tirozinei, ducând la FAK2 și FAK12, ducând la ER și Ras2, legare la ER activarea.179 Ang II induce rapid fosforilarea tirozinei FAK, permițând aderența celulară la matricea extracelulară și activarea proteinelor citoscheletice, inclusiv p130Cas, Pyk2, paxilină și talină, toate interacționând pentru a regla forma și mișcarea celulei. kinaza ribozomală p70S6, care are un rol important în sinteza proteinei mediată de Ang II. Pyk2, un omolog FAK, este activat de AT1 și este dependent de creșterea Ca2+ intracelular și PKC.184-

185 Deoarece Pyk2 este un candidat pentru reglarea c-Src și leagă receptorii vasoconstrictori cuplați cu proteina G cu răspunsurile contractile, migratorii și de creștere mediate de proteina tirozin kinazei, poate reprezenta un punct de convergen.

142 între căile de semnalizare dependente de Ca2+ și căile proteinei tirozin kinazei în celulele cardiovasculare.

p130Cas. p130Cas a fost inițial caracterizat ca o proteină care conține fosfotirozină în celulele transformate v-Crk și v-Src,186 servind ca o moleculă adaptoare, secvențele bogate în prolină și domeniul SH3 al cărora permit CH 9 o interacțiune cu Pyk2 în prezența Ang II și furnizează motivele de legare ale CSH2 și domeniile Src7. p130Cas este important pentru aderența celulară mediată de integrină prin recrutarea moleculelor de semnalizare citoscheletice, cum ar fi FAK, paxilină și tensină la aderențe focale.188 Fosforilarea p130Cas este dependentă de Ca2+, c-Src și PKC și necesită o rețea citoscheletică intactă. Alte studii au raportat că activarea p130Cas indusă de Ang II este independentă de Ca2+ și PKC.189 Fosforilarea tirozinei indusă de Ang II a Src și p130Cas s-a dovedit a fi esențială în migrarea VSMC stimulată de Ang II prin activarea ERK1/2 și JNK. neclar, poate contribui la reglarea expresiei a-actinei, proliferarea celulară, migrarea și aderența celulară.

Activare JAK/STAT. Calea traductorului de semnal Janus kinazei (JAK) și activatorului transcripției (STAT) este implicată într-o gamă largă de procese celulare distincte, inclusiv inflamația, apoptoza, reglarea ciclului celular și dezvoltarea. zeul Janus, funcționează ca tirozin kinaze citosolice și induc o cascadă de etape de fosforilare care au ca rezultat activarea proteinelor STAT. Fosforilarea tirozinei a STAT conduce la homodimerizare și heterodimerizare STAT. Dimerii STAT sunt transportați rapid din citoplasmă la nucleu, unde activează transcripția genelor. AT1 activează JAK2 și Tyk2 în sistemul cardiovascular.194 În VSMC, JAK-urile aparent fosforilează proteinele STAT p91/84 (STAT1a/p), p113 (STAT2) și p92 (STAT3) ca răspuns la Ang II, sugerând un rol pentru această cale în activarea genelor de răspuns de creștere precoce de către Ang II. Calea de semnalizare JAK-STAT activează genele de răspuns de creștere timpurie, care pot fi un mecanism pentru creșterea, remodelarea și repararea vasculară și cardiacă mediată de Ang II.195,196 S-a demonstrat că STAT-urile au un rol important în exprimarea genei angiotensinogenului în inimă. Activarea STAT5A și STAT6 indusă de ischemie-reperfuzie sau infarct miocardic promovează legarea STAT-urilor de domeniul St al angiotensinogenului, ducând la creșterea expresiei genice a angiotensinogenului. angiotensinogen. Aceste studii susțin un rol pentru o buclă autocrină Ang II în semnalizarea JAK-STAT și leziunile cardiace. Activarea JAK2 indusă de Ang II este de asemenea un pas important în dezvoltarea complicațiilor vasculare diabetice.199

Fosfoinozitid 3-OH kinaza. PI3Ks sunt o familie de lipide și protein kinaze responsabile pentru fosforilarea PtdIns la poziția D3 a inelului inozitol. Aceste molecule acționează ca mesageri secundari și influențează o varietate de răspunsuri celulare, inclusiv proliferarea, supraviețuirea, remodelarea citoscheletală și recent au fost identificate ca având un rol important în reglarea creșterii cardiomiocitelor și a VSMC. vivo. PI3K-urile din clasa IA sunt proteine heterodimerice, fiecare dintre ele constând dintr-o subunitate catalitică de 110 până la 120 kDa (p110a, 5 și 8) și o subunitate reglatoare asociată (p85a și (5) care sunt esențiale pentru interacțiunea acestor PI3K cu receptorii tirozin kinazele activate de PI3K PI3K (clasa IB3K activată de PI3K). Subunitățile proteinei G și se asociază cu un adaptor p101 necesar pentru a răspunde deplin la heterodimerii G|3y PI3K nu produc PtdIns(3,4,5) P3, dar par să producă atât PtdIns(3,4)P2, cât și PtdIns3P in vivo, care nu se găsesc în domeniul carboxi-terminal C2. PI3Ks Clasa III PI3K, Vps34, produce doar PtdIns3P.204 PI3Ka, care este activat de RTK, pare să aibă un rol critic în inducerea creșterii cardiace fiziologice, dar nu a creșterii patologice și pare esențial pentru menținerea funcției contractile ca răspuns la stimuli patologici.205 mediator al activării NADPH oxidazei ca răspuns la Ang II.89.206.207 Fosforilarea ERK1/2 indusă de Ang II este mărită de PI3K, în SHR VSMC, indicând un rol al PI3K în remodelarea vasculară indusă de Ang II.208 Akt/PKB a fost identificat ca o țintă importantă, în aval, în cardio-activarea II-PI3K, în cardio-activarea II-PI3K. VSMC.209 Reglează sinteza proteinelor prin activarea p70 S6-kinazei și modulează răspunsurile Ca2+ mediate de Ang II prin stimularea curenților canalului Ca2+. Akt/PKB a fost, de asemenea, implicat în promovarea supraviețuirii celulelor prin influențarea expresiei Bcl-2 și c-myc și inhibarea caspazelor. Deși rolul exact al PI3K în semnalizarea Ang II nu a fost stabilit, este posibil ca această cale complexă să controleze echilibrul dintre mitogeneză și apoptoză.

Protein kinaze activate de mitogeni. Protein kinaza activată de mitogen (MAPK) constă dintr-o serie de kinaze care acționează succesiv care funcționează ca regulatori centrali ai creșterii, diferențierii și transformării celulare. Toți membrii MAPK sunt inactivi catalitic în celulele de repaus și sunt activați ca răspuns la stimulul adecvat, prin fosforilare atât pe reziduurile de treonină, cât și de tirozină care apar într-un motiv treonină-X-tirozină, aproape de situsul activ. Această fosforilare este reglată printr-o specificitate dublă MAPKK (MAP kinaze kinaze), care, la rândul său, este activată prin fosforilare de către o MAPKKK (MAP kinaze kinaze kinaze).210 Odată activate, aceste kinaze efectoare terminale fosforilează direct o gamă diversă de proteine citoplasmatice, nucleare și mitocondriale, expresia genelor celulare și modulează metabolismul celular. fiziologie și moartea celulelor.211 Cel puțin patru grupuri de MAPK-uri reglate distinct sunt exprimate la mamifere, kinazele extracelulare legate de semnal (ERK)-1/2, kinazele c-Jun N-terminale (JNK1/2/3), proteinele p38 (p38a/|3/y/8) și ERK5/MEK/y/8 specifice, dintre care toate sunt activate de MEK2/MEK. ERK1/2, MKK3/6 pentru p38, MKK4/7 pentru JNK și MEK5 pentru ERK5 (Figura 9-8). Fiecare MKK poate fi activat de mai mult de un MEKK, crescând complexitatea și diversitatea semnalizării MAPK.212 Ang II induce

fosforilarea Ras, Raf și Shc, conducând la activarea MEKK și MEK, ducând la fosforilarea tirozinei și treoninei ERK1/2, JNK2, și p II38-2,1 indusă și activarea p II38. este asociat cu o expresie crescută a genelor de răspuns timpuriu c-fos, c-myc și c-jun; sinteza ADN/proteinei; creșterea și diferențierea celulelor; și organizarea citoscheletică în celulele cardiovasculare.214 Date recente au demonstrat că calea de semnalizare ERK1/2 are un rol important în mediarea efectelor RAS a creierului asupra activității nervoase simpatice în insuficiența cardiacă, sugerând că manipularea semnalizării ERK1/2 a creierului ar putea ameliora efectele adverse ale creierului în timpul progresului RAS215 și a insuficienței cardiace renale. ERK-urile, Ang II activează JNK, care reglează creșterea cardiomiocitelor și VSMC.216,217 Ang II induce activarea JNK prin kinaza activată de p21 (PAK), care este dependentă de mobilizarea intracelulară a Ca2+ și activarea PKC.218 În inimă, activarea MAPK p38 a fost observată atât în insuficiența cardiacă, cât și în hiperîncărcarea indusă de inimă și de presiunea inimii la om, cât și la inimă. modele.219-221 Activarea specifică cardiacă a p38 MAPK a atenuat semnificativ contractilitatea cardiacă.222 În plus, inhibarea p38 MAPK a protejat inima împotriva leziunii ischemice, a atenuat remodelarea cardiacă și a îmbunătățit

FIGURA 9-8 Diagrama schematică a cascadelor MAPK majore stimulate de AT1R. Calea MAKP este o cascadă de trei module de kinaze fosforilante: MEKK(MAP3K)(MEK)(MAPKK)(MAPK). Această cale constă din mai multe subfamilii, printre care se numără căile ERK, JNK și p38 MAPK. Fiecare este activat de proteinele G heterotrimerice cuplate la AT|R; prin transactivarea EGFR indusă de Ang II; prin proteine G mici (cum ar fi Ras, cdc42, Rac); prin protein kinaze (cum ar fi Src); prin PKC, prin activarea PLC; și de către ROS.

223 Studiile au demonstrat, de asemenea, că activarea p38 este asociată preferenţial cu efectele directe ale Ang II asupra celulelor cardiace, în timp ce stimularea ERK şi JNK are loc în asociere cu stresul mecanic indus de Ang II.224 Aceste rezultate sugerează că MAPK-urile pot oferi o nouă abordare terapeutică dependentă de insuficienţa cardiacă, care însoţeşte calea de insuficienţă cardiacă dependentă de Ang II.

Proteine mici de legare a GTP-ului. Superfamilia de proteine de legare GTP mică (proteina G mică) cuprinde o multitudine de proteine monomerice (mai mult de 150 de membri la om), cu mase moleculare relative de X 21 kDa, care reglează o mare varietate de procese celulare, cum ar fi diviziunea celulară, migrarea și diferențierea. Ele sunt clasificate structural în cel puțin cinci familii, inclusiv următoarele: Ras (de exemplu, Ras, Rap și Ral); Rho (RhoA, Rac1 și cdc42); Rab; Sar1/Arf; și Ran.225 proteinele G mici ciclează între o formă inactivă legată de GDP și o formă activă legată de GTP, un proces reglat de factorii de schimb de nucleotide de guanină (GEF), care catalizează schimbul de GDP cu GTP; proteine activatoare de GTPază, care stimulează hidroliza GTP la GDP; și inhibitori de disociere a nucleotidelor de guanină (GDI), care inhibă disocierea GDP și mențin proteinele G mici în stări inactive (Figura 9-9).220 Proteinele Ras activate interacționează cu mai mulți efectori din aval

(Raf/MEK1/2/ERK1/2 și PI3K)225 pentru a regla, a regla proliferarea și supraviețuirea celulelor, expresia diferențierii și a proliferarii genelor; Rho GTPazele (RhoA/Rac1/cdc42) reglează reorganizarea citoscheletică și expresia genelor; familiile Rab și Sar1/Arf reglementează traficul de vezicule; iar familia Ran reglează transportul nucleocitoplasmic și organizarea microtubulilor.227 S-a demonstrat că proteinele G mici (Ras, RhoA și Rac1) au un rol important în hipertrofia cardiacă și insuficiență cardiacă.225-228 Șoarecii transgenici cu inducerea V12Ras reglată temporal în inima adultă au dezvoltat hipertrofie ventriculară și remodelare electrofiologică29. Activarea p21 Ras indusă de Ang II este reglată prin activarea kinazelor familiei Src și fosforilarea tirozinei a proteinei adaptoare Shc, cu recrutarea ulterioară a complexului Grb2-Sos1 la

fracțiunea de membrană (vezi Figura 9-9).230 S-a demonstrat că semnalizarea mediată de Rho/Rho kinaza este implicată în creșterea celulelor cardiovasculare stimulate de AT1R, remodelarea, ateroscleroza și contracția vasculară.231,232 Inhibarea Rho/Rho kinazei atenuează expresia activatorului VS plasmino indusă de Ang II și hipertrofia activatorului VS plasmino plasmogenului. proteina-1.233 Rho A este, de asemenea, implicată în activarea indusă de Ang II a NF kB, care controlează expresia citokinelor inductibile, chemokinelor, moleculelor de adeziune celulară și proteinelor vasoactive și antiapoptotice importante în răspunsul la stres celular. (PAK) și JNK. Rac1 participă la organizarea citoscheletică, creșterea celulelor, inflamație și hipertrofia cardiacă.230,237 Date recente au arătat că calea Ang II/Rac1/STAT3 este importantă în miocardul atrial, mediand remodelarea structurală și fibrilația atrială.238 S-a demonstrat că Rac-derivat controlează funcțiile superoxidice ale sistemului cardiovascular în diverse sisteme cardiovasculare29. producția intracelulară de superoxid prin reglarea activității NADPH oxidazei. Superoxidul produs de NADPH oxidază este un mediator esențial al răspunsurilor hipertensive și hipertrofice la Ang II.240,241 Aceste rezultate indică faptul că Rac1 este critic pentru progresia remodelării cardiace și sugerează că terapiile care vizează Rac1 miocardic pot fi benefice în tratamentul hipertrofiei cardiace și insuficienței cardiace.

Generarea de specii reactive de oxigen. Dovezile acumulate sugerează că producția de ROS și activarea cascadelor de semnalizare dependente de reducere-oxidare (redox) sunt implicate critic în acțiunile induse de Ang II242,243 și au un rol important în dezvoltarea și progresia insuficienței cardiace, indiferent de cauză244,245. tirozin fosfataze, protein tirozin kinaze, factori de transcripție, MAPK și canale ionice și au un rol fiziologic în tonusul vascular și creșterea celulelor și un rol patofiziologic în inflamație, ischemieperfuzie, hipertensiune arterială și ateroscleroză.240,247 Toate

FIGURA 9-9 Reglarea răspunsurilor celulare induse de Ang II prin activarea GTPazelor mici. Ang II stimulează Ras, RhoA și Rac1 printr-un proces dependent de activarea receptorului cuplat cu proteina G la membrana plasmatică. GTPazele mici circulă între o formă inactivă legată de GDP și o formă activă legată de GTP. Ras activat mediat de Gq și Gi reglează activarea PI3K (fosfatidilinozitol-3 kinazei) și Raf, acesta din urmă fiind una dintre cele mai timpurii componente din cascada ERK

MAPK, care reglează supraviețuirea celulară și hipertrofia cardiacă. PI3K modulează supraviețuirea celulară și sinteza proteinelor prin Akt și p70S6K. Rac1 activează NADPH oxidaza, care, la rândul său, reglează generarea de ROS. Rac1 induce, de asemenea, activarea căii JNK, prin PAK. RhoA reglează expresia genelor legate de citoschelet și hipertrofie, prin Rho kinaza.

Ang II

p91phox

GTP

Racl

PIB

NADP+

NADPH

Xantin oxidaza

ROS

Rac1

p67ph°x

D4Qphox

Mitocondriile

FIGURA 9-10 Semnalizarea mediată de ROS în remodelarea cardiacă indusă de Ang II. Sursele enzimatice majore pentru generarea intracelulară de ROS ca răspuns la Ang II sunt mitocondriile, xantin oxidazele și NADPH oxidazele nefagocitare (Noxs). NADPH oxidaza este o enzimă cu mai multe subunități, compusă din gp91phox, p22phox, p47phox, p67phox și p40phox, care este reglată de Rac1, prin AT-|R. ROS intracelular modifică activitatea proteinei tirozin kinazelor (PTK), cum ar fi Src, Ras, JAK2, Pyk2, PI3K și EGFR și MAPK. ROS influențează, de asemenea, expresia genelor și proteinei prin activarea factorilor de transcripție, cum ar fi NF kB și proteina activatoare-1 (AP-1). ROS stimulează canalele ionice, cum ar fi canalele Ca2+ și K+ ale membranei plasmatice, ducând la modificări ale concentrațiilor de cationi. Activarea acestor căi sensibile la redox are ca rezultat numeroase răspunsuri celulare, care, dacă sunt necontrolate, ar putea contribui la procesul de remodelare cardiovasculară indus de Ang II, inclusiv hipertrofie cardiacă, fibroză, apoptoză și afectarea funcției cardiace.

Ca2+ Canal ionic PKC PI3K ERK1/2 NF-kB MMP

Contractilitate, Hipertrofie, Apoptoză

Tipurile de celule cardiovasculare sunt capabile să producă ROS, iar sursele enzimatice majore în insuficiența cardiacă sunt mitocondriile, xantin oxidazele și NADPH oxidazele nefagocitare (Noxs). S-a observat o activitate miocardică semnificativ crescută a NAD(P)H oxidazei la inimile umane, în comparație cu inimile care nu suferă, ceea ce sugerează importanța acestui sistem enzimatic pentru remodelarea și disfuncția VS după MI.248 Deficiența subunității NAD(P)H oxidazei p47phox a prevenit remodelarea și hipercardiofia LV, după MI. apoptoză și fibroză interstițială și a fost asociată cu o supraviețuire îmbunătățită. Activitatea NAD(P)H oxidazei este semnificativ îmbunătățită și implicată în remodelarea cardiacă și vasculară indusă de Ang II.249-251 Studiile au demonstrat că mitocondriile sunt sursa predominantă de ROS în inimile care suferă de defecțiuni (vezi capitolul 12).252-253 Creșterile cronice ale producției de radicali liberi de oxigen în mitocondrii pot duce la deteriorarea funcției mitocondriale și la deteriorarea ADN-ului mitocondric. rezultând generarea de radicali de oxigen și leziuni celulare.254-255 Inhibarea stresului oxidativ mitocondrial și leziunile ADN-ului pot oferi o strategie eficientă de tratament pentru insuficiența cardiacă. Lezarea oxidativă mitocondrială indusă de Ang II a fost implicată în disfuncția celulelor endoteliale și a VSMC.250,257 O creștere a expresiei xantin oxidazei

FIGURA 9-11 Căile de transducție a semnalului și efectele fiziologice ale AT2R. Căile de semnalizare AT2R includ activarea fosfatazelor proteice, cum ar fi MKP-1, PP2A și SHP1, care au ca rezultat defosforilarea și inactivarea ERK1/2 și STAT; sistemul NO-cGMP; și activarea PLA2 (fosfolipaza A2), care mediază eliberarea acidului arahidonic și contribuie la activarea sistemului simportor Na+/HCO3- și la reglarea pH-ului intracelular. Activarea PP2A are ca rezultat, de asemenea, deschiderea canalelor de potasiu și inhibarea canalelor Ca2+ de tip T. Apoptoza asociată AT2R este reglată de semnalizarea mediată de ceramidă.

iar activitatea a fost, de asemenea, documentată în insuficiența cardiacă umană în stadiu terminal.258-259 Recent, s-a raportat că tratamentul cronic cu alopurinol (inhibitor de xantin oxidază) reduce semnificativ remodelarea adversă a VS în urma MI experimentală,200-201 implicând o implicare a xantinoxidazei în acest proces. Activarea xantin-oxidazei este, de asemenea, implicată în stresul oxidant endotelial indus de Ang

II.202 Astfel, o înțelegere îmbunătățită a rolurilor specifice ale diferitelor surse de ROS în procesele de semnalizare redox implicate în dezvoltarea insuficienței cardiace poate duce la dezvoltarea de noi strategii terapeutice.

Semnalizarea intracelulară mediată de AT2R

Deși are legătură structural cu receptorii cuplați cu proteina G, AT2R prezintă mecanisme atipice de transducție a semnalului și de cuplare a proteinei G, care sunt distincte de semnalizarea AT1R. Căile de semnalizare intracelulare ale AT2R au fost studiate pe larg; totuși, doar câteva au fost bine caracterizate.2,203 Ne vom concentra asupra mai multor căi de semnalizare prin care AT2R mediază acțiunile cardiovasculare (Figura 9-11).

Proteinele G. Studiile au arătat că AT2R se cuplează cu căile de semnalizare intracelulare prin proteina G sensibilă la toxina pertussis (PTX) Gi.204,205 Proteina Gi implicată în transducerea semnalelor mediate de AT2R este prin interacțiunea cu Gia2 și Gia3 în țesutul fetal de șobolan și în stimularea mediată de AT2R a curentului Kv în neuroni. Proteina G sensibilă la PTX Gi este, de asemenea, implicată în stimularea mediată de AT2R a activității serinei/treonin fosfatazei 2A (PP2A) și scăderea rezultată a activității ERK1/2.200,207.

Activarea fosfatazelor proteice și defosforilarea proteinelor. Numeroase studii au arătat că activarea AT2R induce rapid activarea proteinei tirozin fosfatazei (PTPaza) și a serină/treonin fosfatazei, ducând la defosforilarea și inactivarea tirozin kinazelor corespunzătoare. (SHP1) și PP2A, inhibând astfel activarea MAP kinazei mediată de AT1R. Studiile in vivo și in vitro au indicat că inactivarea ERK de către AT2 poate avea un rol fiziologic in vivo în relație cu creșterea cardiacă și vasculară.209-271 Studii recente indică faptul că MAPK-urile nu sunt singurele protein kinaze care sunt modulate de activarea AT2R. De asemenea, s-a demonstrat că stimularea AT2R în VSMC adulți inhibă fosforilarea tirozinei mediată de AT1R a STAT1, STAT2 și STAT3, prin inhibarea activării tirozinei stimulate de ERK1/2.272 AT2R și fosfatazele serină/treonină servesc la inversarea, creșterea sau efectul de contrareglare a creșterii celulare.

mediată de diferitele proteine kinaze ca răspuns la activarea AT1R.

Sistemul GMP ciclic de oxid nitric. Studii recente au arătat că activarea AT2R de către Ang II are ca rezultat o stimulare dependentă de bradikinină a eliberării de NO aortic, cu generarea ulterioară de cGMP.273,274 Legătura dintre AT2R și cGMP/NO a fost realizată și prin studii in vivo în țesuturile cardiovasculare. Inhibarea AT2R cardiac în inima hipertrofiată amplifică răspunsul de creștere a ventriculului stâng mediat de AT1R prin suprimarea cGMP.275 La șobolanul hipertensiv spontan predispus la accident vascular cerebral, creșterea mediată de AT2R a cGMP aortic a fost mediată de activarea bradikininei BK2, care, la rândul său, au activat receptorii de NO sintaza27, care sugerează că acești studii au activat producția de NO sintaza27. AT2R stimulează producția de NO, ducând la o formare crescută a celui de-al doilea

mesager cGMP. cGMP, la rândul său, mediază multe dintre acțiunile biologice ale NO, cum ar fi vasodilatația, natriureza și anticreșterea, prin activarea unei proteine kinaze dependente de cGMP. Aceste efecte contribuie şi la acţiunile benefice ale blocanţilor AT1R în tratamentul hipertensiunii arteriale.277

Stimularea fosfolipazei A2 și eliberarea acidului arahidonic. S-a raportat că activarea AT2R este legată de transportul Na+, prin activarea PLA2 și eliberarea acidului arahidonic (AA) și a metaboliților dependenți de citocrom P450 în celulele epiteliale ale tubului proximal renal. Această cale duce la activarea MAPK și activarea p21 ras prin calea tirozin kinazei-Shc-Grb2-Sos.278,279 AT2R a fost, de asemenea, raportat că mediază eliberarea susținută de AA în cardiomiocite, contribuind la activarea sistemului simportor Na+/HCO- și reglarea intracelulară a pH-ului și a acidozei indicând, de asemenea, că pH-ul intracelular, reglarea intracelulară și acidoza intracelulară este importantă. în urma leziunii.280 Aceste studii oferă dovezi pentru o cale de semnalizare AT2, mediată prin mesagerii secundari lipidici.

Ceramidă derivată din sfingolipide. Ceramida aparţine unei familii de lipide cunoscute sub denumirea de sfingolipide, caracterizate printr-o coloană vertebrală sfingoidă și grupuri de cap distincte.281 Calea de transducție a semnalului activată de AT2R asociată cu apoptoza implică ceramida.282,283 Ceramida poate induce apoptoza prin activarea kinazelor de stres sau generată de casceramide. Activarea TNF-a și NF kB mediată de degradarea sfingomielinei.280 Cu condiția ca AT2R să induce activarea NF kB, ceramida ar putea servi ca un potențial mediator al căii de semnalizare AT2R/NF kB. Studiile au implicat, de asemenea, ceramida ca un posibil al doilea mesager vasodilatator.287 Studiile in vitro și in vivo au arătat că ceramida inhibă proliferarea VSMC.288,289.

Aceste studii reprezintă observațiile inițiale care pot duce la utilizarea componentelor de semnalizare a ceramidei ca intervenție terapeutică pentru bolile cardiovasculare.

Deși AT2R se poate cupla la mai multe molecule de semnalizare, într-un mod similar cu mulți alți receptori cuplați cu proteina G de hormoni/neurotransmițători, este evident că va fi necesar mult efort suplimentar pentru a stabili pe deplin diferitele căi intracelulare care sunt cuplate la AT2R.

REZUMAT ȘI DIRECȚII VITORIALE

RAS este o cascadă hormonală care reglează funcția cardiovasculară, renală și suprarenală. Sistemul circulator este important pentru reglarea homeostaziei fluidelor și electroliților și a presiunii arteriale și joacă un rol important în dezvoltarea și progresia insuficienței cardiace (vezi capitolul 45). RAS a fost, de asemenea, caracterizat mai recent ca sisteme locale, autonome, paracrine, autocrine și intracrine. RAS-urile tisulare sunt probabil importante în răspunsurile fiziologice normale și în stările fiziopatologice cum ar fi hipertensiunea arterială, hipertrofia cardiacă, insuficiența cardiacă congestivă și remodelarea după infarctul miocardic. RAS intracelular probabil nu reprezintă o entitate independentă, ci o extensie sau o formă alternativă a unui RAS local, care se poate manifesta

numai în condiții fiziopatologice selectate. Acest lucru sugerează un rol evolutiv unic pentru RAS intracelular. Ceea ce rămâne de determinat sunt mecanismele de reglare și acțiuni și o înțelegere mai precisă a rolului RAS intracelular în (pato)fiziologie. Câteva componente noi ale RAS, cum ar fi ACE2, Ang (1-7), Ang IV și receptorul (pro)renină, au un rol important în patofiziologia cardiovasculară. Cercetările viitoare vor viza probabil aceste noi componente pentru dezvoltarea intervențiilor terapeutice. Deși s-au făcut progrese majore în înțelegerea noastră a fiziologiei și fiziopatologiei RAS circulant, va fi important să elucidam mai complet rolul RAS tisulare în fiziologia normală și în patofiziologia bolilor cardiovasculare.

REFERINȚE

Schmieder, RE, Hilgers, KF, Schlaich, MP, et al. (2007). Sistemul renină-angiotensină și riscul cardiovascular. Lancet, 369, 1208-1219.

Steckelings, UM, Kaschina, E., & Unger, T. (2005). Receptorul AT2 – o chestiune de dragoste și ură. Peptide, 26, 1401-1409.

Tigerstedt, R., & Bergman, P. (1898). Niere und Kreislauf. Skand Arch Physiol, 8, 223-271.

Paul, M., Poyan Mehr, A., & Kreutz, R. (2006). Fiziologia sistemelor locale renină-angiotensină. Physiol Rev, 86, 747-803.

Reudelhuber, TL, Bernstein, KE și Delafontaine, P. (2007). Este angiotensina II un mediator direct al hipertrofiei ventriculare stângi? E timpul pentru o altă privire. Hipertensiune arterială, 49, 1196-1201.

Carey, RM și Siragy, HM (2003). Componente nou recunoscute ale sistemului reniangiotensină: roluri potențiale în reglarea cardiovasculară și renală. Endocr Rev, 24, 261-271.

Kumar, R., Singh, VP și Baker, KM (2007). Sistemul intracelular renină-angiotensină: o nouă paradigmă. Trends Endocrinol Metab, 18, 208-214.

Nguyen, G., & Contrepas, A. (2008). Fiziologia și farmacologia receptorului (pro)reninei. Curr Opin Pharmacol, 8, 127-132.

Lambert, DW, Hooper, NM și Turner, AJ (2008). Enzima de conversie a angiotensinei 2 și noi perspective asupra sistemului renină-angiotensină. Biochem Pharmacol, 75, 781-786.

Danser, AH (2003). Sisteme locale renină-angiotensină: întrebări fără răspuns. Int J Biochem Cell Biol, 35, 759-768.

Crowley, SD, Gurley, SB și Coffman, TM (2007). Receptorii AT(1) și controlul tensiunii arteriale: rinichi și altele. Trends Cardiovasc Med, 17, 30-34.

Stec, DE, Davisson, RL, Haskell, RE, et al. (1999). Deleția eficientă specifică ficatului a unei transgene de angiotensinogen uman floxat prin eliberarea adenovirală a recombinazei Cre in vivo. J Biol Chem, 274, 21285-21290.

Gould, AB și Green, D. (1971). Cinetica reninei umane și a reacției substratului uman. Cardiovasc Res, 5, 86-89.

Kim, HS, Krege, JH, Kluckman, KD și colab. (1995). Controlul genetic al tensiunii arteriale și al locusului angiotensinogenului. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 2735-2739.

Merrill, DC, Thompson, MW, Carney, CL, et al. (1996). Hipertensiune arterială cronică și răspunsuri baroreflex alterate la șoarecii transgenici care conțin genele reninei umane și angiotensinogenului uman. J Clin Invest, 97, 1047-1055.

Campbell, DJ, Bouhnik, J., Coezy, E., et al. (1985). Caracterizarea formelor precursoare și secretate de angiotensinogen uman. J Clin Invest, 75, 1880-1893.

Brasier, AR, Han, Y., & Sherman, CT (1999). Reglarea transcripțională a expresiei genei angiotensinogenului. Vitam Horm, 57, 217-247.

Clauser, E., Gaillard, I., Wei, L., et al. (1989). Reglarea genei angiotensinogenului. Am J Hypertens, 2, 403-410.

Herrmann, HC, & Dzau, VJ (1983). Reglarea feedback-ului producției de angiotensinogen de către componentele sistemului renină-angiotensină. Circ Res, 52, 328-334.

Lu, H., Boustany-Kari, CM, Daugherty, A., et al. (2007). Angiotensina II crește expresia angiotensinogenului adipos. Am J Physiol Endocrinol Metab, 292, E1280-E1287.

Satou, R., Gonzalez-Villalobos, RA, Miyata, K., et al. (2008). Costimularea cu angiotensină II și interleukina 6 mărește expresia angiotensinogenului în celulele tubulare proximale renale umane cultivate. Am J Physiol Renal Physiol, 295, F283-F289.

Dickson, ME și Sigmund, CD (2006). Baza genetică a hipertensiunii arteriale: revizuirea angiotensinogenului. Hipertensiune arterială, 48, 14-20.

Nguyen, G., Delarue, F., Burckle, C., et al. (2002). Rolul pivot al receptorului de renină/prorenină în producția de angiotensină II și răspunsurile celulare la renină. J Clin Invest, 109, 1417-1427.

Kang, JJ, Toma, I., Sipos, A., et al. (2008). Canalul colector este sursa majoră de prorenină în diabet. Hipertensiune arterială, 51, 1597-1604.

Sealey, JE, Glorioso, N., Itskovitz, J., et al. (1987). Prorenina ovariană. Clin Exp Hypertens A, 9, 1435-1454.

Hackenthal, E., Paul, M., Ganten, D., et al. (1990). Morfologia, fiziologia și biologia moleculară a secreției de renină. Physiol Rev, 70, 1067-1116.

Bader, M., & Ganten, D. (2000). Reglarea reninei: noi dovezi din celulele cultivate și șoarecii modificați genetic. J Mol Med, 78, 130-139.

Michaud, A., Williams, TA, Chauvet, MT, et al. (1997). Dependența de substrat a inhibării enzimei de conversie a angiotensinei I: captoprilul prezintă o selectivitate parțială pentru inhibarea hidrolizei N-acetil-seril-aspartil-lizil-prolinei în comparație cu cea a angiotensinei I. Mol Pharmacol, 51, 1070-1076.

Largo, R., Gomez-Garre, D., Soto, K., et al. (1999). Enzima de conversie a angiotensinei este suprareglată în tubii proximali ai șobolanilor cu proteinurie intensă. Hipertensiune arterială, 33, 732-739.

Fuchs, S., Xiao, HD, Hubert, C., și colab. (2008). Domeniul catalitic C-terminal al enzimei de conversie a angiotensinei este locul principal al clivajului angiotensinei I in vivo. Hipertensiune arterială, 51, 267-274.

Bernstein, KE, Xiao, HD, Frenzel, K., și colab. (2005). Șase adevăruri referitoare la ACE și sistemul renină-angiotensină rezultate din analiza genetică a șoarecilor. Circ Res, 96, 1135-1144.

Re, RN (2004). Sisteme de angiotensină renină tisulară. Med Clin North Am, 88, 19-38.

van Kats, JP, Danser, AHJ, van Maegen, J., și colab. (1998). Producția de angiotensină în inimă: un studiu cantitativ cu utilizarea perfuziilor de angiotensină radiomarcate. Circulation, 98, 73-81.

Dostal, DE și Baker, KM (1999). Sistemul renină-angiotensină cardiacă: conceptual sau un regulator al funcției cardiace? Circ Res, 85, 643-650.

Dell'Italia, LJ, Meng, QC, Balcells, E., și colab. (1997). Compartimentarea generației angiotensinei II în inima câinelui. Dovezi pentru mecanisme independente în spațiile intravasculare și interstițiale. J Clin Invest, 100, 253-258.

Heller, LJ, Opsahl, JA, Wernsing, SE, et al. (1998). Dinamica miocardică și plasmatică renină-angiotensinogen în timpul hipertrofiei cardiace induse de presiune. Am J Physiol, 274, R849-R856.

Catanzaro, DF (2005). Relevanța fiziologică a legării și a absorbției renină/proreninei. Hypertens Res, 28, 97-105.

Muller, DN, Fischli, W., Clozel, JP, et al. (1998). Generarea locală a angiotensinei II în inima șobolanului: rolul captării reninei. Circ Res, 82, 13-20.

Peters, J. (2008). (pro)renina secretorie și citosolică în rinichi, inimă și glanda suprarenală. J Mol Med, 86, 711-714.

Peters, J., Farrenkopf, R., Clausmeyer, S., et al. (2002). Semnificația funcțională a internalizării proreninei în inima șobolanului. Circ Res, 90, 1135-1141.

Peters, J. și Clausmeyer, S. (2002). Sortarea intracelulară a reninei: diferențe specifice tipului celular și consecințele acestora. J Mol Cell Cardiol, 34, 1561-1568.

Zhang, X., Dostal, DE, Reiss, K., și colab. (1995). Identificarea și activarea sistemului autocrin renină-angiotensină în miocitele ventriculare adulte. Am J Physiol, 269, H1791-H1802.

Sun, Y., Zhang, J., Zhang, JQ, și colab. (2001). Expresia reninei la locurile de reparare din inima de șobolan infarctată. J Mol Cell Cardiol, 33, 995-1003.

Barlucchi, L., Leri, A., Dostal, DE, et al. (2001). Miocitele ventriculare canine posedă un sistem renină-angiotensină care este suprareglat cu insuficiența cardiacă. Circ Res, 88, 298-304.

Clausmeyer, S., Reinecke, A., Farrenkopf, R., et al. (2000). Expresia specifică țesutului a unui transcript de renină de șobolan lipsit de secvența de codificare pentru prefragment și stimularea acestuia prin infarct miocardic. Endocrinologie, 141, 2963-2970.

Baker, KM, Chernin, MI, Wixson, SK și colab. (1990). Implicarea sistemului renină-angiotensină în hipertrofia cardiacă cu supraîncărcare de presiune la șobolani. Am J Physiol, 259, H324-H332.

Hokimoto, S., Yasue, H., Fujimoto, K., și colab. (1995). Creşterea activității enzimei de conversie a angiotensinei în anevrismul ventricular stâng al pacienților după infarct miocardic. Cardiovasc Res, 29, 664-669.

Diez, J., Panizo, A., Hernandez, M., et al. (1997). Apoptoza cardiomiocitelor și enzima de conversie a angiotensinei cardiace la șobolanii hipertensivi spontan. Hipertensiune arterială, 30, 1029-1034.

Dostal, DE, Rothblum, KN, Conrad, KM și colab. (1992). Detectarea angiotensinei

şi II în miocite cardiace şi fibroblaste de șobolan de cultură. Am J Physiol, 263, C851-C863.

Jahanyar, J., Youker, KA, Loebe, M., et al. (2007). Catepsina g derivată din mastocite: un posibil rol în remodelarea adversă a inimii umane în deficiență. J Surg Res, 140, 199-203.

Holycross, BJ, Saye, J., Harrison, JK și colab. (1992). Analiza reacției în lanț a polimerazei a reninei în mușchiul neted aortic de șobolan. Hipertensiune arterială, 19, 697-701.

Hu, WY, Fukuda, N., Satoh, C., et al. (2000). Modularea fenotipică de către fibronectină îmbunătățește sistemul generator de angiotensină II în celulele musculare netede vasculare cultivate. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 20, 1500-1505.

Lavrentyev, EN, Estes, AM și Malik, KU (2007). Mecanismul de producție de angiotensină II indusă de glucoză ridicată în celulele musculare netede vasculare de șobolan. Circ Res, 101, 455-464.

Balcells, E., Meng, QC, Johnson, WH, Jr., et al. (1997). Formarea angiotensinei II din ACE și chimază în inimile umane și animale: metode și considerații privind speciile. Am J Physiol, 273, H1769-H1774.

Wolny, A., Clozel, JP, Rein, J., şi colab. (1997). Analiza funcțională și biochimică a căilor de formare a angiotensinei II în inima umană. Circ Res, 80, 219-227.

Li, P., Chen, PM, Wang, SW, și colab. (2002). Expresia dependentă de timp a enzimei de conversie a chimazei și angiotensinei în inima hamsterului sub suprasolicitare de presiune. Hypertens Res, 25, 757-762.

Chen, LY, Li, P., He, Q., și colab. (2002). Studiu transgenic al funcției chimazei în remodelarea inimii. J Hypertens, 20, 2047-2055.

McDonald, JE, Padmanabhan, N., Petrie, MC, et al. (2001). Efectul vasoconstrictor al substratului specific chimazei, rezistent la enzima de conversie a angiotensinei (Pro(11)(D)-Ala(12)) angiotensinei I în venele mâinii dorsale umane: demonstrarea in vivo a producției non-as de angiotensină II la om. Circulaţie, 104, 1805-1808.

Kokkonen, JO, Lindstedt, KA și Kovanen, PT (2003). Rolul chimazei în insuficiența cardiacă: mecanisme dependente sau independente de angiotensină II? Circulation, 107, 2522-2544.

Doggrell, SA și Wanstall, JC (2005). Chimaza cardiacă: rolul fiziopatologic și potențialul terapeutic al inhibitorilor de chimază. Can J Physiol Pharmacol, 83, 123-130.

Baker, KM, Chernin, MI, Wixson, SK, Aceto, JF (1990). Implicarea sistemului renină-angiotensină în hipertrofia cardiacă cu supraîncărcare de presiune la șobolani. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 259, H324-H332.

Malhotra, R., Sadoshima, J., Brosius, FC, III, et al. (1999). Întinderea mecanică și angiotensina II reglează diferențial sistemul renină-angiotensină în miocitele cardiace in vitro. Circ Res, 85, 137-146.

Fukuzawa, J., Booz, GW, Hunt, RA, și colab. (2000). Cardiotrofina-1 crește mARN-ul angiotensinogenului în miocitele cardiace de șobolan prin STAT3: o buclă autocrină pentru hipertrofie. Hipertensiune arterială, 35, 1191-1196.

Dostal, DE, Booz, GW și Baker, KM (2000). Reglarea expresiei genei angiotensinogenului și a proteinei în fibroblastele cardiace de șobolan neonatal prin stimularea glucocorticoizilor și beta-adrenergici. Basic Res Cardiol, 95, 485-490.

Booz, GW și Baker, KM (2004). Semnalizarea intracelulară și sistemul renină angiotensină cardiacă. West Sussex, Marea Britanie: John Wiley & Sons.

Singh, VP, Le, B., Bhat, VB, et al. (2007). Reglarea mare indusă de glucoză a sintezei intracelulare a angiotensinei II și a redistribuirii nucleare în miocitele cardiace. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H939-H948.

Singh, VP, Baker, KM și Kumar, R. (2008). Activarea sistemului reninangiotensină intracelular în fibroblastele cardiace prin glucoză ridicată: rol în producția de matrice extracelulară. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294, H1675-H1684.

Frustaci, A., Kajstura, J., Chimenti, C., et al. (2000). Moartea celulelor miocardice în diabetul uman. Circ Res, 87, 1123-1132.

Booz, GW, Conrad, KM, Hess, AL și colab. (1992). Locurile de legare a angiotensinei II pe nucleii hepatocitelor. Endocrinologie, 130, 3641-3649.

Re, RN, Vizard, DL, Brown, J., și colab. (1984). Receptorii de angiotensină II în fragmentele de cromatină generate de nucleaza micrococică. Biochem Biophys Res Commun, 119, 220-227.

Tang, SS, Rogg, H., Schumacher, R., și colab. (1992). Caracterizarea situsurilor nucleare de legare a angiotensinei II în ficatul de șobolan și compararea cu receptorii membranei plasmatice. Endocrinologie, 131, 374-380.

Pendergrass, KD, Averill, DB, Ferrario, CM și colab. (2006). Expresia diferențială a receptorilor nucleari AT1 și a angiotensinei II în rinichiul șobolanului mRen2.Lewis congenic mascul. Am J Physiol Renal Physiol, 290, F1497-F1506.

Eggena, P., Zhu, JH, Clegg, K., și colab. (1993). Receptorii nucleari de angiotensină induc transcripția ARNm a reninei și angiotensinogenului. Hipertensiune arterială, 22, 496-501.

Re, RN (2007). Sistemul intracelular renină angiotensină: vârful aisbergului fiziologic intracrin. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H905-H906.

Baker, KM, Chernin, MI, Schreiber, T., et al. (2004). Dovezi ale unui nou mecanism intracrin în hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II. Regul Pept, 120, 5-13.

Haller, H., Lindschau, C., Erdmann, B., şi colab. (1996). Efectele angiotensinei intracelulare

în celulele musculare netede vasculare. Circ Res, 79, 765-772.

Baker, KM și Kumar, R. (2006). Angiotensina II intracelulară induce proliferarea celulară independent de receptorul AT1. Am J Physiol Cell Physiol, 291, C995-C1001.

Kumar, R., Singh, VP și Baker, KM (2008). Sistemul intracelular renină-angiotensină - implicații în remodelarea cardiovasculară. Curr Opin Nephrol Hypertens, 17, 168-173.

Castro, CH, Santos, RA, Ferreira, AJ, et al. (2005). Dovezi pentru o interacțiune funcțională a receptorului de angiotensină-(1-7) Mas cu receptorii AT1 și AT2 din inima șoarecelui. Hipertensiune arterială, 46, 937-942.

Kostenis, E., Milligan, G., Christopoulos, A., et al. (2005). Receptorul cuplat cu proteina G Mas este un antagonist fiziologic al receptorului angiotensinei II de tip 1. Tiraj, 111, 1806-1813.

Averill, DB, Ishiyama, Y., Chappell, MC, et al. (2003). Angiotensina cardiacă-(1-7) în cardiomiopatia ischemică. Circulation, 108, 2141-2146.

Wei, CC, Ferrario, CM, Brosnihan, KB și colab. (2002). Peptidele de angiotensină modulează nivelurile de bradikinină în interstițiul inimii de câine in vivo. J Pharmacol Exp Ther, 300, 324-329.

Loot, AE, Roks, AJ, Henning, RH și colab. (2002). Angiotensina-(1-7) atenuează dezvoltarea insuficienței cardiace după infarctul miocardic la șobolani. Circulaţie, 105, 1548-1550.

Zisman, LS, Keller, RS, Weaver, B., et al. (2003). Creșterea activității de formare a angiotensinei (1-7) în ventriculii cardiaci umani insuficienți: dovezi pentru reglarea în creștere a omologului ACE2 al enzimei de conversie a angiotensinei. Circulaţie, 108, 1707-1712.

Crackower, MA, Sarao, R., Oudit, GY, et al. (2002). Enzima 2 de conversie a angiotensinei este un regulator esențial al funcției cardiace. Nature, 417, 822-828.

Der Sarkissian, S., Grobe, JL, Yuan, L., et al. (2008). Supraexprimarea cardiacă a enzimei de conversie a angiotensinei 2 protejează inima de patofiziologia indusă de ischemie. Hipertensiune arterială, 51, 712-718.

Donoghue, M., Wakimoto, H., Maguire, CT, et al. (2003). Bloc cardiac, tahicardie ventriculară și moarte subită la șoarecii transgenici ACE2 cu conexine reglate în jos. J Mol Cell Cardiol, 35, 1043-1053.

Trask, AJ, Averill, DB, Ganten, D., et al. (2007). Rolul principal al enzimei de conversie a angiotensinei-2 în producția cardiacă de angiotensină-(1-7) la șobolanii hipertensivi transgenici Ren-2. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H3019-H3024.

Oudit, GY, Kassiri, Z., Patel, MP, et al. (2007). Stresul oxidativ mediat de angiotensină II și inflamația mediază cardiomiopatia dependentă de vârstă la șoarecii ACE2 nul. Cardiovasc Res, 75, 29-39.

Hernandez Prada, JA, Ferreira, AJ, Katovich, MJ, et al. (2008). Identificarea bazată pe structură a activatorilor enzimei 2 de conversie a angiotensinei cu molecule mici ca agenți antihipertensivi noi. Hipertensiune arterială, 51, 1312-1317.

Reaux, A., Fournie-Zaluski, MC, & Llorens-Cortes, C. (2001). Angiotensina III: un regulator central al eliberării vasopresinei și al tensiunii arteriale. Trends Endocrinol Metab, 12, 157-162.

Padia, SH, Kemp, BA, Howell, NL, et al. (2008). Conversia angiotensinei II renale în angiotensină III este critică pentru natriureza mediată de receptorii AT2 la șobolani. Hipertensiune arterială, 51, 460-465.

Bodineau, L., Frugiere, A., Marc, Y., et al. (2008). Inhibitorii aminopeptidazei A activi pe cale orală reduc tensiunea arterială: o nouă strategie pentru tratarea hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială, 51, 1318-1325.

Ruiz-Ortega, M., Esteban, V., & Egido, J. (2007). Reglarea răspunsului inflamator prin calea factorului nuclear-kappaB de către angiotensina IV extinde rolul sistemului renină-angiotensină în bolile cardiovasculare. Trends Cardiovasc Med, 17, 19-25.

Albiston, AL, McDowall, SG, Matsacos, D., și colab. (2001). Dovezi că receptorul angiotensinei IV (AT[4]) este enzima aminopeptidaza reglată de insulină. J Biol Chem, 276, 48623-48626.

Wallis, MG, Lankford, MF și Keller, SR (2007). Vasopresina este un substrat fiziologic pentru aminopeptidaza IRAP reglată de insulină. Am J Physiol Endocrinol Metab, 293, E1092-E1102.

Esteban, V., Ruperez, M., Sanchez-Lopez, E., et al. (2005). Angiotensina IV activează factorul de transcripție nuclear-kappaB și genele proinflamatorii asociate în celulele musculare netede vasculare. Circ Res, 96, 965-973.

Franken, AA, Derkx, FH, Man in't Veld, AJ și colab. (1990). Prorenina plasmatică ridicată în diabetul zaharat și corelarea acesteia cu unele complicații. J Clin Endocrinol Metab, 71, 1008-1015.

Nguyen, G. (2006). Receptorii de renină/prorenină. KidneyInt, 69, 1503-1506.

Saris, JJ, 'tHoen, PA, Garrelds, IM și colab. (2006). Prorenina induce semnalizarea intracelulară în cardiomiocite, independent de angiotensina II. Hipertensiune arterială, 48, 564-571.

Nguyen, G., Delarue, F., Berrou, J., et al. (1996). Legarea specifică la receptorul reninei pe celulele mezangiale umane în cultură crește antigenul inhibitor-1 al activatorului de plasminogen. Kidney Int, 50, 1897-1903.

Huang, Y., Noble, NA, Zhang, J., și colab. (2007). Expresia TGF-beta1 stimulată de renină este reglată de o protein kinază activată de mitogen în celulele mezangiale. Kidney Int, 72, 45-52.

Sakoda, M., Ichihara, A., Kaneshiro, Y., et al. (2007). Activarea mediată de receptorul (pro)renină a protein kinazelor activate de mitogen în celulele musculare netede vasculare umane. Hypertens Res, 30, 1139-1146.

Veniant, M., Menard, J., Bruneval, P., et al. (1996). Leziuni vasculare fără hipertensiune arterială la șobolanii transgenici care exprimă prorenina exclusiv în ficat. J Clin Invest, 98, 1966-1970.

Campbell, DJ (2008). Revizuirea critică a cercetării privind receptorii proreninei și (pro)reninei. Hipertensiune arterială, 51, 1259-1264.

Cohn, JN (2007). Reducerea riscului cardiovascular prin blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Adv Ther, 24, 1290-1304.

Marchesi, C., Paradis, P., & Schiffrin, EL (2008). Rolul sistemului renină-angiotensină în inflamația vasculară. Trends Pharmacol Sci, 29, 367-374.

Unger, T., Jakobsen, A., Heroys, J., et al. (2008). Dirijarea protecției cardiovasculare: conceptul de control al sistemului dublu renină-angiotensină. Medscape J Med, 10(suppl), S4.

Murphy, TJ, Alexander, RW, Griendling, KK și colab. (1991). Izolarea unui ADNc care codifică receptorul de angiotensină II vascular de tip 1. Nature, 351, 233-236.

Nakajima, M., Mukoyama, M., Pratt, RE, et al. (1993). Clonarea cADN-ului și analiza genei pentru receptorul angiotensinei II de tip 2 de șoarece. Biochem Biophys Res Commun, 197, 393-399.

Horiuchi, M., Akishita, M., & Dzau, VJ (1999). Progrese recente în cercetarea receptorilor angiotensinei II de tip 2 în sistemul cardiovascular. Hipertensiune arterială, 33, 613-621.

Dinh, DT, Frauman, AG, Johnston, CI, et al. (2001). Receptorii de angiotensină: distribuție, semnalizare și funcție. Clin Sci (Londra), 100, 481-492.

Sasaki, K., Yamano, Y., Bardhan, S., et al. (1991). Clonarea și exprimarea unui ADN complementar care codifică un receptor de angiotensină II suprarenal bovin de tip 1. Nature, 351, 230-233.

Iwai, N. și Inagami, T. (1992). Identificarea a două subtipuri în receptorul de angiotensină II de tip I de șobolan. FEBS Lett, 298, 257-260.

Guo, DF, Furuta, H., Mizukoshi, M., et al. (1994). Organizarea genomică a receptorului uman de angiotensină II de tip 1. Biochem Biophys Res Commun, 200, 313-319.

Hjorth, SA, Schambye, HT, Greenlee, WJ, et al. (1994). Identificarea reziduurilor de legare la peptidă în domeniile extracelulare ale receptorului AT1. J Biol Chem, 269, 30953-30959.

Timmermans, PB, Wong, PC, Chiu, AT, et al. (1993). Receptorii angiotensinei II și antagoniștii receptorilor angiotensinei II. Pharmacol Rev, 45, 205-251.

Thekkumkara, TJ, Thomas, WG, Motel, TJ și colab. (1998). Rolul funcțional pentru regiunea 3-netradusă a receptorului angiotensinei II (AT1a) în determinarea răspunsurilor celulare la agonist: dovezi pentru recunoașterea de către proteinele de legare a ARN. Biochem J, 329 (pt 2), 255-264.

Hunyady, L., Catt, KJ, Clark, AJ și colab. (2000). Mecanisme și funcții ale internalizării receptorului de angiotensină AT(1). Regul Pept, 91, 29-44.

Thomas, WG, Motel, TJ, Kule, CE, et al. (1998). Fosforilarea capătului carboxil al receptorului angiotensinei II (AT1a): un rol în endocitoza receptorului. Mol Endocrinol, 12, 1513-1524.

Ribas, C., Penela, P., Murga, C., et al. (2007). Interactomul receptorului kinazei cuplate cu proteina G (GRK): rolul GRK-urilor în reglarea și semnalizarea GPCR. Biochim Biophys Acta, 1768, 913-922.

de Gasparo, M., Husain, A., Alexander, W., et al. (1995). Actualizarea propusă a nomenclaturii receptorilor de angiotensină. Hipertensiune arterială, 25, 924-927.

Koike, G., Horiuchi, M., Yamada, T., et al. (1994). Gena receptorului angiotensinei II uman de tip 2: clonată, mapată pe cromozomul X și ARNm-ul său este exprimat în plămânul uman. Biochem Biophys Res Commun, 203, 1842-1850.

Mukoyama, M., Nakajima, M., Horiuchi, M., et al. (1993). Clonarea expresiei receptorului de angiotensină II de tip 2 relevă o clasă unică de receptori cu șapte transmembranare. J Biol Chem, 268, 24539-24542.

Turu, G., Szidonya, L., Gaborik, Z., et al. (2006). Legarea diferențială de beta-arrestină a receptorilor de angiotensină AT1 și AT2. FEBS Lett, 580, 41-45.

Siragy, HM (2000). Rolul receptorului AT2 în hipertensiune arterială. Am JHypertens, 13 ani, 62S-67S.

Oishi, Y., Ozono, R., Yano, Y., et al. (2003). Rolul cardioprotector al receptorului AT2 în remodelarea ventriculară stângă postinfarct. Hipertensiune arterială, 41, 814-818.

Oishi, Y., Ozono, R., Yoshizumi, M., et al. (2006). Receptorul AT2 mediază efectele cardioprotectoare ale antagonistului receptorului AT1 în remodelarea post-infarct miocardic. Life Sci, 80, 82-88.

Suzuki, J., Iwai, M., Nakagami, H., și colab. (2002). Rolul apoptozei reglate de angiotensină II prin receptori AT1 și AT2 diferiți în formarea neointimală. Circulation, 106, 847-853.

Schneider, MD și Lorell, BH (2001). AT(2), ziua judecății: care receptor de angiotensină este vinovat de hipertrofia cardiacă? Circulation, 104, 247-248.

Yang, Z., Bove, CM, French, BA, et al. (2002). Supraexprimarea receptorului de angiotensină II de tip 2 păstrează funcția ventriculară stângă după infarctul miocardic. Circulaţie, 106, 106-111.

Yan, X., Schuldt, AJ, Price, RL, și colab. (2008). Hipertrofia indusă de suprasarcină de presiune la șoarecii transgenici care supraexprimă selectiv receptorii AT2 în miocitele ventriculare. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294, H1274-H1281.

Gross, V., Obst, M. și Luft, FC (2004). Perspective asupra funcției receptorului de angiotensină II prin intermediul șoarecilor knockout ai receptorului AT2. Acta Physiol Scand, 181, 487-494.

Harding, JW, Wright, JW, Swanson, GN și colab. (1994). Receptorii AT4: specificitate și distribuție. Kidney Int, 46, 1510-1512.

Swanson, GN, Hanesworth, JM, Sardinia, MF și colab. (1992). Descoperirea unui situs distinct de legare pentru angiotensina II (3-8), un receptor presupus de angiotensină IV. Regul Pept, 40, 409-419.

Albiston, AL, Mustafa, T., McDowall, SG, et al. (2003). Receptorul AT4 este aminopeptidaza membranară reglată de insulină: mecanisme potențiale de îmbunătățire a memoriei. Trends Endocrinol Metab, 14, 72-77.

Hamilton, TA, Handa, RK, Harding, JW și colab. (2001). Un rol al sistemului angiotensină IV/AT4 în mediarea natriurezei la șobolan. Peptide, 22, 935-944.

Kramar, EA, Krishnan, R., Harding, JW, și colab. (1998). Rolul oxidului nitric în creșterile induse de angiotensină IV ale fluxului sanguin cerebral. Regul Pept, 74, 185-192.

Chen, S., Patel, JM și Block, ER (2000). Vasorelaxarea arterei pulmonare mediată de angiotensină IV se datorează eliberării endoteliale de calciu intracelular. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 279, L849-L856.

Patel, JM, Martens, JR, Li, YD și colab. (1998). Activarea mediată de receptorul angiotensinei IV a NOS endoteliului pulmonar este asociată cu vasorelaxare. Am J Physiol, 275, L1061-L1068.

Li, YD, Block, ER și Patel, JM (2002). Activarea mai multor module de semnalizare este critică în proliferarea celulelor endoteliale pulmonare indusă de angiotensină IV. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 283, L707-L716.

Mehta, JL, Li, DY, Yang, H., și colab. (2002). Angiotensina II și IV stimulează expresia și eliberarea inhibitorului activator de plasminogen-1 în celulele endoteliale ale arterei coronare umane cultivate. J Cardiovasc Pharmacol, 39, 789-794.

Wang, L., Eberhard, M., & Erne, P. (1995). Stimularea sintezei ADN și ARN în fibroblastele cardiace de iepure de cultură prin angiotensină IV. Clin Sci (Londra), 88, 557-562.

Yang, Q., Hanesworth, JM, Harding, JW și colab. (1997). Agonistul receptorului AT4 (Nle1)-angiotensina IV reduce expresia genetică imediată timpurie indusă mecanic în inima izolată de iepure. Regul Pept, 71, 175-183.

Slinker, BK, Wu, Y., Brennan, AJ, et al. (1999). Angiotensina IV are efecte mixte asupra funcției sistolice a ventriculului stâng și accelerează relaxarea. Cardiovasc Res, 42, 660669.

Griendling, KK, Ushio-Fukai, M., Lassegue, B., et al. (1997). Semnalizarea angiotensinei II în mușchiul neted vascular. Noi concepte. Hipertensiune arterială, 29, 366-373.

Capponi, AM (1996). Distribuția și transducția semnalului receptorilor AT1 și AT2 angiotensinei II. Blood Press Suppl, 2, 41-46.

Ruan, X. și Arendshorst, WJ (1996). Rolul proteinei kinazei C în vasoconstricția renală indusă de angiotensină II la șobolanii hipertensivi genetic. Am J Physiol, 270, F945-F952.

Booz, GW, Dostal, DE, Singer, HA, et al. (1994). Implicarea proteinei kinazei C și Ca2+ în mitogeneza indusă de angiotensină II a fibroblastelor cardiace. Am J Physiol, 267, C1308-C1318.

Touyz, RM, & Berry, C. (2002). Progrese recente în semnalizarea angiotensinei II. Braz J Med Biol Res, 35, 1001-1015.

Anand-Srivastava, MB (1983). Receptorii de angiotensină II s-au cuplat negativ la adenilat ciclază în aorta șobolanului. Biochem Biophys Res Commun, 117, 420-428.

Kem, DC, Johnson, EI, Capponi, AM și colab. (1991). Efectul angiotensinei II asupra calciului liber citosol în cardiomiocitele de șobolan neonatal. Am J Physiol, 261, C77-C85.

Iversen, BM și Arendshorst, WJ (1999). Semnalizarea calciului AT1 în celulele musculare netede vasculare renale. J Am Soc Nephrol, 10(suppl. 11), S84-S89.

Macrez, N., Morel, JL, Kalkbrenner, F., et al. (1997). Un dimer betagamma derivat din G13 transduce semnalul receptorului de angiotensină AT1 la stimularea canalelor Ca2+ în miocitele venei portă de șobolan. J Biol Chem, 272, 23180-23185.

Kim, S. și Iwao, H. (2000). Mecanismele moleculare și celulare ale bolilor cardiovasculare și renale mediate de angiotensină II. Pharmacol Rev, 52, 11-34.

Yin, G., Yan, C. și Berk, BC (2003). Căile de semnalizare a angiotensinei II mediate de tirozin kinaze. Int JBiochem Cell Biol, 35, 780-783.

Haendeler, J., & Berk, BC (2000). Transducția semnalului mediată de angiotensina II. Rolul important al tirozin kinazelor. Regul Pept, 95, 1-7.

Mehta, PK și Griendling, KK (2007). Semnalizarea celulelor angiotensinei II: efecte fiziologice și patologice în sistemul cardiovascular. Am J Physiol Cell Physiol, 292, C82-C97.

Delcourt, N., Bockaert, J., & Marin, P. (2007). GPCR-jacking: de la o nouă rută în semnalizarea RTK la un nou concept în activarea GPCR. Trends Pharmacol Sci, 28, 602-607.

Natarajan, K. și Berk, BC (2006). Mecanisme de coreglare de diafonie a receptorilor cuplati cu proteina G și a receptorilor tirozin kinazelor. Metode Mol Biol, 332, 51-77.

Saito, Y. și Berk, BC (2001). Transactivare: o nouă cale de semnalizare de la angiotensină II la receptorii tirozin kinazei. J Mol Cell Cardiol, 33, 3-7.

Zwick, E., Bange, J., & Ullrich, A. (2002). Receptori tirozin kinaze ca ținte pentru medicamentele anticancer. Trends Mol Med, 8, 17-23.

Eguchi, S., Dempsey, PJ, Frank, GD și colab. (2001). Activarea MAPK-urilor de către angiotensina II în celulele musculare netede vasculare. Activarea receptorului EGF dependent de metaloprotează este necesară pentru activarea ERK și p38 MAPK, dar nu și pentru JNK. J Biol Chem, 276, 7957-7962.

Mifune, M., Ohtsu, H., Suzuki, H., și colab. (2005). Cuplarea proteinei G și generarea de mesager secund sunt indispensabile pentru eliminarea factorului de creștere epidermic dependent de metaloprotează, care leagă heparina prin receptorul de angiotensină II de tip 1. J Biol Chem, 280, 26592-26599.

Suzuki, H., Motley, ED, Frank, GD și colab. (2005). Progrese recente în cercetarea transducției semnalului a receptorului angiotensinei II de tip 1: protein kinaze, disfuncție vasculară și cerințe structurale. Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents, 3, 305-322.

Eguchi, S., & Inagami, T. (2000). Transducția semnalului receptorului angiotensinei II de tip 1 prin receptorul tirozin kinazei. Regul Pept, 91, 13-20.

Shah, BH și Catt, KJ (2003). Un rol central al transactivării receptorului EGF în hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II. Trends Pharmacol Sci, 24, 239-244.

Zahradka, P., Litchie, B., Storie, B., et al. (2004). Transactivarea receptorului I factor de creștere asemănător insulinei de către angiotensina II mediază semnalizarea în aval de la receptorul angiotensinei II de tip 1 la fosfatidilinozitol 3-kinaza. Endocrinologie, 145, 2978-2987.

Azar, ZM, Mehdi, MZ și Srivastava, AK (2007). Transactivarea receptorului factorului de creștere asemănător insulinei de tip 1 în peptida vasoactivă și căile de semnalizare induse de oxidanți în celulele musculare netede vasculare. Can J Physiol Pharmacol, 85, 105-111.

Saito, S., Frank, GD, Mifune, M., et al. (2002). Trans-activarea independentă de ligand a receptorului factorului de creștere derivat din trombocite de către speciile reactive de oxigen necesită protein kinaza C-delta și c-Src. J Biol Chem, 277, 44695-44700.

Kelly, DJ, Cox, AJ, Gow, RM și colab. (2004). Transactivarea receptorului factorului de creștere derivat din trombocite mediază efectele trofice ale angiotensinei II in vivo. Hipertensiune arterială, 44, 195-202.

Kim, S., Zhan, Y., Izumi, Y., și colab. (2000). Activarea in vivo a factorului de creștere derivat din aorta de șobolan și a receptorilor factorului de creștere epidermic de către angiotensină II și hipertensiune arterială. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 20, 2539-2545.

Wang, C., Wu, LL, Liu, J., și colab. (2008). Crosstalk între angiotensina II și căile semnalului mediate de factorul de creștere derivat de trombocite în cardiomiocite. Chin Med J (Engl), 121, 236-240.

Godeny, MD și Sayeski, PP (2006). Proliferarea celulară indusă de ANG II este mediată dublu de activarea ERK1/2 reglată de c-Src/Yes/Fyn în citoplasmă și activitatea ERK1/2 controlată de PKC-zeta în nucleu. Am J Physiol Cell Physiol, 291, C1297-C1307.

Touyz, RM, He, G., Wu, XH, și colab. (2001). Src este un mediator important al semnalizării creşterii dependente de kinaza 1/2 reglată de semnal extracelular de către angiotensina II în celulele musculare netede din arterele de rezistență ale pacienților hipertensivi. Hipertensiune arterială, 38, 56-64.

Tatosyan, AG și Mizenina, OA (2000). Kinazele familiei Src: structură și funcții. Biochimie (Mosc), 65, 49-58.

Thomas, SM și Brugge, JS (1997). Funcțiile celulare reglate de kinazele familiei Src. Annu Rev Cell Dev Biol, 13, 513-609.

Erpel, T., & Courtneidge, SA (1995). Src proteina tirozin kinazele și căile de transducție a semnalului celular. Curr Opin Cell Biol, 7, 176-182.

Parsons, JT (2003). Kinaza de adeziune focală: primii zece ani. J Cell Sci, 116, 1409-1416.

Rocic, P., Griffin, TM, McRae, CN, şi colab. (2002). Fosforilarea PYK2 alterată de ANG II în muşchiul neted vascular hipertensiv. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282, H457-H465.

Qin, J. și Liu, ZX (2006). Nonkinaza legată de FAK atenuează hipertrofia indusă de angiotensină-II în miocite cardiace de șobolan neonatal de cultură. Acta Pharmacol Sin, 27, 1159-1164.

Govindarajan, G., Eble, DM, Lucchesi, PA, et al. (2000). Kinaza de adeziune focală este implicată în sinteza proteinelor mediată de angiotensină II în celulele musculare netede vasculare cultivate. Circ Res, 87, 710-716.

Rocic, P., Govindarajan, G., Sabri, A., et al. (2001). Un rol pentru PYK2 în reglarea kinazelor ERK1/2 MAP și PI 3-kinazei de către ANG II în mușchiul neted vascular. Am J Physiol Cell Physiol, 280, C90-C99.

Guan, JL (1997). Rolul kinazei de adeziune focală în semnalizarea integrinei. Int J Biochem Cell Biol, 29, 1085-1096.

Sabri, A., Govindarajan, G., Griffin, TM, et al. (1998). Activarea dependentă de calciu și protein kinaza C a tirozin kinazei PYK2 de către angiotensina II în mușchiul neted vascular. Circ Res, 83, 841-851.

Matsuda, M., Mayer, BJ, Fukui, Y., et al. (1990). Legarea proteinei transformatoare, P47gag-crk, la o gamă largă de proteine care conțin fosfotirozină. Science, 248, 1537-1539.

Defilippi, P., Di Stefano, P., & Cabodi, S. (2006). p130Cas: o schelă versatilă în rețelele de semnalizare. Trends Cell Biol, 16, 257-263.

O'Neill, GM, Fashena, SJ și Golemis, EA (2000). Semnalizarea integrinei: un nou Cast(t) de personaje intră în scenă. Trends Cell Biol, 10, 111-119.

Takahashi, T., Kawahara, Y., Taniguchi, T., et al. (1998). Fosforilarea tirozinei și asocierea p130Cas și c-Crk II de către ANG II în celulele musculare netede vasculare. Am J Physiol, 274, H1059-H1065.

Kyaw, M., Yoshizumi, M., Tsuchiya, K., et al. (2004). Src și Cas sunt implicate esențial, dar diferențiat, în migrarea stimulată de angiotensină II a celulelor musculare netede vasculare prin activarea kinazei 1/2 reglate de semnal extracelular și c-Jun NH2-terminal kinazei. Mol Pharmacol, 65, 832-841.

Schindler, C., Levy, DE și Decker, T. (2007). Semnalizarea JAK-STAT: de la interferoni la citokine. J Biol Chem, 282, 20059-20063.

Murray, PJ (2007). Calea de semnalizare JAK-STAT: integrare de intrare și ieșire. J Immunol, 178, 2623-2629.

Aaronson, DS și Horvath, CM (2002). O foaie de parcurs pentru cei care nu cunosc JAK-STAT. Science, 296, 1653-1655.

Booz, GW, Day, JN și Baker, KM (2002). Interacțiunea dintre sistemul renină angiotensină cardiacă și semnalizarea JAK-STAT: rol în hipertrofia cardiacă, disfuncția ischemiei/reperfuziei și insuficiența cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 34, 1443-1453.

Bolli, R., Dawn, B. și Xuan, YT (2003). Rolul căii JAK-STAT în protecția împotriva ischemiei/leziunilor de reperfuzie miocardice. Trends Cardiovasc Med, 13, 72-79.

Mascareno, E., & Siddiqui, MA (2000). Rolul semnalizării JAK/STAT în sistemul renină-angiotensină a țesutului cardiac. Mol Cell Biochem, 212, 171-175.

El-Adawi, H., Deng, L., Tramontano, A., et al. (2003). Rolul funcțional al căii JAK-STAT în remodelarea post-infarct. Cardiovasc Res, 57, 129-138.

Mascareno, E., El-Shafei, M., Maulik, N., et al. (2001). Semnalizarea JAK/STAT este asociată cu disfuncția cardiacă în timpul ischemiei și reperfuziei. Circulation, 104, 325-329.

Banes-Berceli, AK, Ketsawatsomkron, P., Ogbi, S., et al. (2007). Angiotensina II și endotelina-1 măresc complicațiile vasculare ale diabetului prin activarea JAK2. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H1291-H1299.

Prasad, SV, Perrino, C. și Rockman, HA (2003). Rolul fosfoinozitid 3-kinazei în funcția cardiacă și insuficiența cardiacă. Trends Cardiovasc Med, 13, 206-212.

Saward, L. și Zahradka, P. (1997). Angiotensina II activează fosfatidilinozitol 3-kinaza în celulele musculare netede vasculare. Circ Res, 81, 249-257.

Oudit, GY, Sun, H., Kerfant, BG și colab. (2004). Rolul fosfoinozitid-3 kinazei și PTEN în fiziologia și bolile cardiovasculare. J Mol Cell Cardiol, 37, 449-471.

Walker, EH, Perisic, O., Ried, C., et al. (1999). Perspective structurale asupra catalizei și semnalizării fosfoinozitid 3-kinazei. Nature, 402, 313-320.

Fruman, DA, Meyers, RE și Cantley, LC (1998). Fosfoinozitid kinaze. Annu Rev Biochem, 67, 481-507.

McMullen, JR, Shioi, T., Zhang, L., et al. (2003). Fosfoinozitid 3-kinaza (p110alfa) joacă un rol critic pentru inducerea hipertrofiei cardiace fiziologice, dar nu patologice. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 12355-12360.

Alloatti, G., Montrucchio, G., Lembo, G., et al. (2004). Fosfoinozitid 3-kinaza gamma: activități dependente și independente de kinază în funcția și bolile cardiovasculare. Biochem Soc Trans, 32, 383-386.

Kerfant, BG, Rose, RA, Sun, H., și colab. (2006). Fosfoinozitid 3-kinaza gamma reglează contractilitatea cardiacă controlând local nivelurile de adenozin monofosfat ciclic. Trends Cardiovasc Med, 16, 250-256.

El Mabrouk, M., Touyz, RM şi Schiffrin, EL (2001). Căi diferenţiale de activare a creşterii induse de ANG II în celulele musculare netede ale arterei mezenterice din SHR. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281, H30-H39.

Chen, QM, Tu, VC, Purdon, S., et al. (2001). Mecanismele moleculare ale hipertrofiei cardiace induse de substanțe toxice. Cardiovasc Toxicol, 1, 267-283.

Pimienta, G., & Pascual, J. (2007). Semnalizare MAPK canonică și alternativă. Cell Cycle, 6, 2628-2632.

Strniskova, M., Barancik, M., & Ravingerova, T. (2002). Protein kinazele activate de mitogeni și rolul lor în reglarea proceselor celulare. Gen Physiol Biophys, 21, 231-255.

Chang, L. și Karin, M. (2001). Cascade de semnalizare a MAP kinazei de mamifere. Natura, 410, 37-40.

Kim, S. și Iwao, H. (1999). Activarea proteine kinazelor activate de mitogeni în hipertrofia și remodelarea cardiovasculară. Jpn J Pharmacol, 80, 97-102.

Ravingerova, T., Barancik, M., & Strniskova, M. (2003). Protein kinazele activate de mitogeni: o nouă țintă terapeutică în patologia cardiacă. Mol Cell Biochem, 247, 127-138.

Wei, SG, Yu, Y., Zhang, ZH, și colab. (2008). Protein kinaza activată de mitogen p44/42 declanșată de angiotensină II mediază excitația simpatică la șobolanii cu insuficiență cardiacă. Hipertensiune arterială, 342-350.

Kim, S. și Iwao, H. (2003). Stres și răspunsuri vasculare: protein kinazele activate de mitogeni și proteina activatoare-1 ca ținte terapeutice promițătoare ale remodelării vasculare. J Pharmacol Sci, 91, 177-181.

Wang, Y., Su, B., Sah, VP, et al. (1998). Hipertrofia cardiacă indusă de protein kinaza kinaza 7 activată de mitogen, un activator specific pentru kinaza c-Jun NH2-terminală în celulele musculare ventriculare. J Biol Chem, 273, 5423-5426.

Schmitz, U., Ishida, T., Ishida, M., și colab. (1998). Angiotensina II stimulează kinaza activată de p21 în celulele musculare netede vasculare: rol în activarea JNK. Circ Res, 82, 1272-1278.

Wang, Y., Huang, S., Sah, VP, și colab. (1998). Hipertrofia celulelor musculare cardiace și apoptoza induse de membri diferiți ai familiei de protein kinaze activate de mitogen p38. J Biol Chem, 273, 2161-2168.

Hayashida, W., Kihara, Y., Yasaka, A., et al. (2001). Activarea diferențială specifică etapei a protein kinazelor activate de mitogen în inimile de șobolan hipertrofiate și eșuate. J Mol Cell Cardiol, 33, 733-744.

Haq, S., Choukroun, G., Lim, H., și colab. (2001). Activarea diferențială a căilor de transducție a semnalului în inimile umane cu hipertrofie față de insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 103, 670-677.

Liao, P., Georgakopoulos, D., Kovacs, A., et al. (2001). Rolul in vivo al kinazelor p38 MAP în remodelarea cardiacă și cardiomiopatia restrictivă. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 12283-12288.

Liu, YH, Wang, D., Rhaleb, NE, și colab. (2005). Inhibarea proteinei kinazei activate de mitogen p38 protejează inima împotriva remodelării cardiace la șoarecii cu insuficiență cardiacă rezultată din infarctul miocardic. J Card Fail, 11, 74-81.

Pellieux, C., Sauthier, T., Aubert, JF, et al. (2000). Hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II este asociată cu diferite activări ale protein kinazei activate de mitogen la șoarecii normotensivi și hipertensivi. J Hypertens, 18, 1307-1317.

Lezoualc'h, F., Metrich, M., Hmitou, I., și colab. (2008). Proteine mici de legare a GTP și regulatorii lor în hipertrofia cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 44, 623-632.

Clerk, A., & Sugden, PH (2000). Proteine mici de legare a nucleotidelor de guanină și hipertrofie miocardică. Circ Res, 86, 1019-1023.

Bhattacharya, M., Babwah, AV și Ferguson, SS (2004). Receptori mici cuplati cu proteine de legare a GTP. Biochem Soc Trans, 32, 1040-1044.

Vahebi, S. și Solaro, RJ (2005). Funcția sarcomică cardiacă, semnalizarea mică a proteinei G și insuficiența cardiacă. Panminerva Med, 47, 133-142.

Ruan, H., Mitchell, S., Vainoriene, M., et al. (2007). Remodelarea electrofiziologică cardiacă mediată de Gi alfa 1 și aritmia în cardiomiopatia hipertrofică. Circulation, 116, 596-605.

Sadoshima, J., & Izumo, S. (1996). Receptorul heterotrimeric de angiotensină II cuplat cu proteina G q activează p21 ras prin calea tirozin kinazei-Shc-Grb2-Sos în miocitele cardiace. EMBO J, 15, 775-787.

Yamakawa, T., Tanaka, S., Numaguchi, K., et al. (2000). Implicarea Rho-kinazei în hipertrofia indusă de angiotensină II a celulelor musculare netede vasculare de șobolan. Hipertensiune arterială, 35, 313-318.

Jalil, J., Lavandero, S., Chiong, M., et al. (2005). Calea de transducție a semnalului Rho/Rho kinazei în bolile cardiovasculare și remodelarea cardiovasculară. Rev Esp Cardiol, 58, 951-961.

Aikawa, R., Komuro, I., Nagai, R., și colab. (2000). Rho joacă un rol important în răspunsurile hipertrofice induse de angiotensină II în miocitele cardiace. Mol Cell Biochem, 212, 177-182.

Choudhary, S., Lu, M., Cui, R., et al. (2007). Implicarea unui nou Rac/RhoA guanozin trifosfatază-factor nuclear-kappaB care induce căi de semnalizare a kinazei care mediază transactivarea RelA indusă de angiotensină II. Mol Endocrinol, 21, 2203-2217.

Cui, R., Tieu, B., Recinos, A., et al. (2006). RhoA mediază schimbul de subunități kappaB/RelA a factorului nuclear fosfo-Ser536 indus de angiotensină II pe promotorul interleukinei-6 în VSMC. Circ Res, 99, 723-730.

Laufs, U. și Liao, JK (2000). Vizează Rho în bolile cardiovasculare. Circ Res, 87, 526-528.

Satoh, M., Ogita, H., Takeshita, K., et al. (2006). Cerința Rac1 în dezvoltarea hipertrofiei cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 7432-7437.

Tsai, CT, Lai, LP, Kuo, KT și colab. (2008). Angiotensina II activează traductorul de semnal și activatorii transcripției 3 prin intermediul Rac1 în miocite și fibroblaste atriale: implicație pentru efectul terapeutic al statinei în remodelarea structurală atrială. Circulation, 117, 344-355.

Gregg, D., Rauscher, FM și Goldschmidt-Clermont, PJ (2003). Rac reglează superoxidul cardiovascular prin diverse interacțiuni moleculare: mai mult decât un comutator GTP binar. Am J Physiol Cell Physiol, 285, C723-C734.

Harrison, DG, Cai, H., Landmesser, U., et al. (2003). Interacțiunile angiotensinei II cu NAD(P)H oxidaza, stresul oxidant și bolile cardiovasculare. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 4, 51-61.

Nakagami, H., Takemoto, M. și Liao, JK (2003). Anionul superoxid derivat din NADPH oxidază mediază hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II. J Mol Cell Cardiol, 35, 851-859.

Griendling, KK, Sorescu, D., & Ushio-Fukai, M. (2000). NAD(P)H oxidaza: rol în biologia și bolile cardiovasculare. Circ Res, 86, 494-501.

Griendling, KK și Ushio-Fukai, M. (2000). Specii reactive de oxigen ca mediatori ai semnalizării angiotensinei II. Regul Pept, 91, 21-27.

Zhang, M. și Shah, AM (2007). Rolul speciilor reactive de oxigen în remodelarea miocardică. Curr Heart Fail Rep, 4, 26-30.

Seddon, M., Looi, YH și Shah, AM (2007). Stresul oxidativ și semnalizarea redox în hipertrofia cardiacă și insuficiența cardiacă. Inima, 93, 903-907.

Hanna, IR, Taniyama, Y., Szocs, K., et al. (2002). Specii reactive de oxigen derivate din NAD(P)H oxidază ca mediatori ai semnalizării angiotensinei II. Antioxid Redox Signal, 4, 899-914.

Cai, H., Griendling, KK și Harrison, DG (2003). NAD(P)H oxidazele vasculare ca ținte terapeutice în bolile cardiovasculare. Trends Pharmacol Sci, 24, 471-478.

Heymes, C., Bendall, JK, Ratajczak, P., et al. (2003). Creșterea activității miocardice a NADPH oxidazei în insuficiența cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 41, 2164-2171.

Li, JM și Shah, AM (2003). Mecanismul de activare a NADPH oxidazei celulelor endoteliale de către angiotensina II. Rolul subunității p47phox. J Biol Chem, 278, 1209412100.

Touyz, RM, Chen, X., Tabet, F., și colab. (2002). Exprimarea unei NAD(P)H oxidazei de tip neutrofile care conține gp91phox activă funcțional în celulele musculare netede din arterele de rezistență umane: reglarea de către angiotensina II. Circ Res, 90, 1205-1213.

Landmesser, U., Cai, H., Dikalov, S., et al. (2002). Rolul p47(phox) în stresul oxidativ vascular și hipertensiunea cauzată de angiotensina II. Hipertensiune arterială, 40, 511-515.

Tsutsui, H., Ide, T. și Kinugawa, S. (2006). Stresul oxidativ mitocondrial, deteriorarea ADN-ului și insuficiența cardiacă. Antioxid Redox Signal, 8, 1737-1744.

Sawyer, DB și Colucci, WS (2000). Stresul oxidativ mitocondrial în insuficiența cardiacă: „risipa de oxigen" revizuită. Circ Res, 86, 119-120.

Ikeuchi, M., Matsusaka, H., Kang, D., et al. (2005). Supraexprimarea factorului de transcripție mitocondrial a ameliorează deficiențele mitocondriale și insuficiența cardiacă după infarctul miocardic. Tiraj, 112, 683-690.

Ricci, C., Pastukh, V., Leonard, J., et al. (2008). Deteriorarea ADN-ului mitocondrial declanșează generarea de superoxid mitocondrial și apoptoza. Am J Physiol Cell Physiol, 294, C413-C422.

Doughan, AK, Harrison, DG și Dikalov, SI (2008). Mecanismele moleculare ale disfuncției mitocondriale mediate de angiotensină II: leagă deteriorarea oxidativă mitocondrială și disfuncția endotelială vasculară. Circ Res, 102, 488-496.

Kimura, S., Zhang, GX, Nishiyama, A., și colab. (2005). Specii reactive de oxigen derivate din mitocondrii și kinaze MAP vasculare: comparație între angiotensină II și diazoxid. Hipertensiune arterială, 45, 438-444.

Cappola, TP, Kass, DA, Nelson, GS și colab. (2001). Alopurinolul îmbunătățește eficiența miocardică la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 104, 2407-2411.

Landmesser, U., Spiekermann, S., Dikalov, S., et al. (2002). Stresul oxidativ vascular și disfuncția endotelială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rolul xantinooxidazei și al superoxid dismutazei extracelulare. Circulation, 106, 3073-3078.

Engberding, N., Spiekermann, S., Schaefer, A., și colab. (2004). Alopurinolul atenuează remodelarea și disfuncția ventriculară stângă după infarct miocardic experimental: o nouă acțiune pentru un medicament vechi? Circulation, 110, 2175-2179.

Minhas, KM, Saraiva, RM, Schuleri, KH, et al. (2006). Inhibarea xantinei oxidoreductazei determină remodelare inversă la șobolani cu cardiomiopatie dilatată. Circ Res, 98, 271-279.

Landmesser, U., Spiekermann, S., Preuss, C., et al. (2007). Angiotensina II induce activarea endotelială a xantinoxidazei: rol pentru disfuncția endotelială la pacienții cu boală coronariană. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27, 943-948.

Nouet, S., & Nahmias, C. (2000). Transducția semnalului de la receptorul angiotensinei II AT2. Trends Endocrinol Metab, 11, 1-6.

Kang, J., Posner, P. şi Sumners, C. (1994). Stimularea receptorului angiotensinei II de tip 2 a curenților neuronali de K+ implică o proteină inhibitoare de legare a GTP. Am J Physiol, 267, C1389-C1397.

Zhang, J., & Pratt, RE (1996). Receptorul AT2 se asociază selectiv cu Gialpha2 și Gialpha3 la fătul de șobolan. J Biol Chem, 271, 15026-15033.

Huang, XC, Richards, EM și Sumners, C. (1995). Stimularea mediată de receptorul de angiotensină II de tip 2 a proteinei fosfatazei 2A în coculturi neuronale hipotalamice/trunchi cerebral de șobolan. J Neurochem, 65, 2131-2137.

Huang, XC, Sumners, C. și Richards, EM (1996). Angiotensina II stimulează activitatea proteinei fosfatazei 2A în celulele neuronale cultivate prin intermediul receptorilor de tip 2 într-un mod sensibil la toxina pertussis. Adv Exp Med Biol, 396, 209-215.

Bottari, SP, King, IN, Reichlin, S., et al. (1992). Receptorul pentru angiotensină AT2 stimulează activitatea proteinei tirozin fosfatazei și mediază inhibarea guanilat-ciclazei sub formă de particule. Biochem Biophys Res Commun, 183, 206-211.

Masaki, H., Kurihara, T., Yamaki, A., et al. (1998). Supraexprimarea specifică cardiacă a receptorului angiotensinei II AT2 determină un răspuns atenuat la efectele presoare și cronotrope mediate de receptorii AT1. J Clin Invest, 101, 527-535.

Akishita, M., Ito, M., Lehtonen, JY, et al. (1999). Exprimarea receptorului AT2 programează din punct de vedere al dezvoltării activitatea kinazei reglate de semnal extracelular și influențează creșterea vasculară fetală. J Clin Invest, 103, 63-71.

Nakajima, M., Hutchinson, HG, Fujinaga, M., et al. (1995). Receptorul angiotensinei II de tip 2 (AT2) antagonizează efectele de creștere ale receptorului AT1: studiu de creștere a funcției folosind transferul de gene. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 10663-10667.

Horiuchi, M., Hayashida, W., Akishita, M., et al. (1999). Stimularea diferitelor subtipuri de receptori de angiotensină II, receptorii AT1 și AT2, reglează activarea STAT prin diafonie negativă. Circ Res, 84, 876-882.

Searles, CD și Harrison, DG (1999). Interacțiunea dintre oxidul nitric, bradikinina și receptorul angiotensinei II de tip 2: lecții învățate de la șoarecii transgenici. J Clin Invest, 104, 1013-1014.

Moore, AF, Heiderstadt, NT, Huang, E., și colab. (2001). Inhibarea selectivă a receptorului renal de angiotensină de tip 2 crește tensiunea arterială la șobolanii conștienți. Hipertensiune arterială, 37, 1285-1291.

Bartunek, J., Weinberg, EO, Tajima, M., et al. (1999). Blocarea receptorului angiotensinei II de tip 2 amplifică semnalele timpurii ale răspunsului de creștere cardiacă la angiotensina II în inimile hipertrofiate. Tiraj, 99, 22-25.

Gohlke, P., Pees, C., & Unger, T. (1998). Stimularea receptorului AT2 crește GMP ciclic aortic în SHRSP printr-un mecanism dependent de kinină. Hipertensiune arterială, 31, 349-355.

Savoia, C., Ebrahimian, T., He, Y., et al. (2006). Vasodilatația indusă de receptorul angiotensină II/AT2 la șobolanii hipertensivi spontan predispuși la accident vascular cerebral implică oxid nitric și protein kinaza dependentă de cGMP. J Hypertens, 24, 2417-2422.

Jiao, H., Cui, XL, Torti, M., et al. (1998). Acidul arahidonic mediază efectele angiotensinei II asupra p21ras în celulele tubulare proximale renale prin calea tirozin kinazei-Shc-Grb2-Sos. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 7417-7421.

Dulin, NO, Alexander, LD, Harwalkar, S., et al. (1998). Activarea mediată de fosfolipaza A2 a protein kinazei activate de mitogen de către angiotensina II. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 8098-8102.

Kohout, TA și Rogers, TB (1995). Angiotensina II activează simportul Na+/HCO3- printr-un mecanism independent de fosfoinozitide în celulele cardiace. J Biol Chem, 270, 20432-20438.

Hannun, YA și Bell, RM (1989). Funcțiile sfingolipidelor și ale produselor de descompunere a sfingolipidelor în reglarea celulară. Science, 243, 500-507.

Lehtonen, JY, Horiuchi, M., Daviet, L., et al. (1999). Activarea biosintezei de novo a sfingolipidelor mediază apoptoza indusă de receptorul angiotensinei II de tip 2. J Biol Chem, 274, 16901-16906.

Gallinat, S., Busche, S., Schutze, S., et al. (1999). Stimularea receptorului AT2 induce generarea de ceramide în celulele PC12W. FEBS Lett, 443, 75-79.

Wang, J., Zhen, L., Klug, MG, și colab. (2000). Implicarea proteazelor asemănătoare caspazei 3 și 8 în apoptoza cardiomiocitelor indusă de ceramidă. J Card Fail, 6, 243-249.

Gulbins, E. (2003). Reglarea semnalizării receptorului morții și a apoptozei de către ceramidă. Pharmacol Res, 47, 393-399.

Schutze, S., Potthoff, K., Machleidt, T., et al. (1992). TNF activează NF-kappa B prin degradarea „acidă" a sfingomielinei indusă de fosfolipaza C specifică fosfatidilcolinei. Cell, 71, 765-776.

Johns, DG, Osborn, H. și Webb, RC (1997). Ceramidă: un nou mecanism de semnalizare celulară pentru vasodilatație. Biochem Biophys Res Commun, 237, 95-97.

Johns, DG, Webb, RC și Charpie, JR (2001). Semnalizarea afectată a ceramidei în mușchiul neted vascular de șobolan hipertensiv spontan: un posibil mecanism pentru proliferarea celulară crescută. JHypertens, 19, 63-70.

Charles, R., Sandirasegarane, L., Yun, J., et al. (2000). Cateterele cu balon acoperite cu ceramidă limitează hiperplazia neointimală după leziunea de întindere a arterelor carotide. Circ Res, 87, 282-288.

CH 9

Activarea sistemului renină-angiotensină în insuficiența cardiacă

CAPITOLUL 10

Activarea sistemului nervos adrenergic în insuficiența cardiacă

J. David Port, Carmen Sucharov și Michael R. Bristow

Ca răspuns la o varietate de solicitări fiziologice și fiziopatologice, nevoia de creștere a performanței miocardice cardiace este satisfăcută de o creștere proporțională a impulsului adrenergic cardiac. Pentru a facilita această creștere, norepinefrina (NE), neurotransmițătorul primar al sistemului adrenergic, este eliberată din terminațiile nervoase simpatice din inimă. La legarea de receptorii adrenergici, sunt activate căi multiple de semnalizare, rezultând creșteri ale frecvenței cardiace și ale forței de contracție și relaxare, rezultatul fiind o creștere aproape imediată a debitului cardiac. În situația insuficienței cardiace acute, activarea adrenergică apare inițial ca răspuns la supraîncărcarea hemodinamică și/sau la o reducere intrinsecă, includ agenți p-blocante (vezi capitolul 46) și inhibitorii sistemului renină-angiotensină (vezi capitolul 45), care scad indirect impulsul adrenergic (Figura 10-2).

Deși efectele „cardiotoxice" ale catecolaminelor și, în special, ale NE sunt recunoscute de aproape un secol5, abia începem să înțelegem mecanismele moleculare detaliate prin care apar. Tratamentul miocitelor cardiace izolate cu concentrații de NE prezente în inima umană în deficiență poate provoca modificări dramatice în morfologia celulară și, în câteva zile, o pierdere de până la 60% a viabilității miocitelor. efectele toxice acute ale NE sunt mediate aproape exclusiv prin p-AR, mai degrabă decât prin a-AR.7

Concentrațiile plasmatice crescute de NE sunt un semn distinctiv bine-cunoscut al CHF.8,9 Depozitele de NE cardiace, a căror eliberare crescută este stimulată în stadiile incipiente ale insuficienței cardiace, sunt în cele din urmă epuizate pe măsură ce activarea adrenergică

persistă. NE derivat din inimă în circulația sistemică.4,11 Pe măsură ce nivelurile plasmatice de NE cresc, la fel crește și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă2,9,12, ilustrând efectele profund dăunătoare ale impulsului adrenergic în exces asupra inimii. Aceste observații au fost validate în continuare prin dovezile din numeroase studii clinice de terapie cu p-blocante, care demonstrează îmbunătățirea funcției sistolice și supraviețuirea îmbunătățită la pacienții cu insuficiență cardiacă care primesc terapie p-blocante pe termen lung.13-18 O constatare recentă este că impulsul adrenergic insuficient la persoanele cu ICC poate crește, de asemenea, mortalitatea. mortalitate, probabil prin retragerea excesivă a suportului adrenergic la inima în deficiență. În contrast, agenții p-blocante sunt agenți de acțiune în masă reversibile din punct de vedere farmacologic și, în prezența lor, suportul adrenergic la inima care defectează poate fi accesat, dacă este necesar, pur și simplu prin creșterea impulsului adrenergic cardiac.

Studiile istorice au sugerat că un mecanism de bază al toxicității NE implică creșteri mediate de cAMP ale calciului intracelular.6 Mai precis, formarea crescută a celui de-al doilea mesager cAMP duce la activarea proteinei kinazei A (PKA), care, la rândul său, fosforilează o varietate de proteine țintă implicate în reglarea calciului intracelular, inclusiv două ținte cheie (PLB) și canalele de calciu LNN (PLB) 10-3). Fosforilarea îmbunătățită a canalelor de calciu duce, la rândul său, la un flux crescut de calciu extracelular în efectorii din aval care activează celulele, inclusiv proteaze, kinaze și fosfataze. Activarea subtipului p1-AR pare să promoveze, de asemenea, un influx crescut de calciu prin mecanisme independente de AMPc.20 P1-AR-urile sunt, de asemenea, activatori independenți de cAMP ai kinazei II dependente de calciu/calmodulină (CaMKII)21-22, care, așa cum este descris mai târziu, poate fi o cale de semnalizare deosebit de adversă în miocardicitatea cardiacă. Indiferent de mecanismul(ele) exact(e) invocat(e), stimularea excesivă Ș-AR are ca rezultat stres oxidativ și supraîncărcare cu calciu, condiții care favorizează moartea celulară printr-o serie de mecanisme, inclusiv necroza și apoptoza.

Pe lângă efectele descrise anterior, s-a demonstrat că activarea adrenergică pe termen lung provoacă modificări ale profilului de expresie genică al miocitelor cardiace, răspunsul canonic fiind activarea programului genelor fetale (vezi capitolul 2).23,24.

În inima în deficiență, Ș-AR și anumiți efectori din aval din cascada de semnalizare p-adrenergică suferă o reglare descendentă și desensibilizare dependentă de timp, probabil

REGLEMENTAREA HOMEOSTATICĂ A

FIGURA 10-1 Reglarea homeostatică a funcției contractile. Acționarea adrenergică acționează ca un regulator de servocontrol al funcției contractile normale ale inimii. Când funcția contractilă cardiacă este adecvată pentru a susține homeostazia normală, impulsul adrenergic este scăzut sau redus. În schimb, atunci când funcția contractilă este inadecvată pentru a susține homeostazia, impulsul adrenergic

cardiac crește într-un grad proporțional. (Adaptat cu permisiunea de la Port JD, Bristow MR. Altered Ș-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. J Mol Cell Cardiol 2001;33:887-905.)

în încercarea de a proteja inima de un exces de semnalizare dăunătoare. Aceste modificări au ca rezultat o atenuare marcată a capacității inimii de a răspunde la catecolamine. Cu alte cuvinte, cantitatea de cAMP care este generată ca răspuns la o anumită cantitate de stimulare adrenergică este semnificativ scăzută în insuficiența cardiacă cronică. Dovezi pentru acest lucru au fost furnizate prin experimente care utilizează preparate izolate, denervate din țesut cardiac uman, care dezvăluie că inimile care nu au un conținut redus de AMPc în comparație cu controalele care nu au eșec.25 Din punct de vedere clinic, răspunsul redus la catecolamine se traduce printr-o scădere a rezervei miocardice, care se manifestă cel mai frecvent ca o afectare a efortului fizic. În insuficiența cardiacă mai severă, funcția miocardică redusă ca urmare a desensibilizării Ș-AR poate fi evidentă și în repaus.

Pe scurt, rolul impulsului adrenergic crescut în istoria naturală a insuficienței cardiace este unul paradoxal. Pe de o parte, activarea adrenergică este esențială pentru menținerea funcției miocardice în inima în deficiență; pe de altă parte, stimularea adrenergică cronică contribuie major la disfuncția miocardică progresivă și remodelarea care caracterizează insuficiența cardiacă.

FARMACOLOGIA RECEPTORULUI ADRENERGIC

Încă din anii 1940, Ahlquist și colab.26 au recunoscut că receptorii adrenergici pot fi subdivizați în două clase majore, a-AR și Ș-AR, ambele fiind locuri de legare pentru catecolaminele endogene: epinefrina și norepinefrina. La rândul său, fiecare dintre aceste clase largi este subdivizată în continuare într-un număr de subtipuri de receptori diferite codificate de produse genetice distincte. Pe baza lucrărilor inovatoare ale lui Khorana și colab.27, lucrările ulterioare ale lui Lefkowitz și colab.28-30 au descris clonarea moleculară a unui număr de receptori cuplati cu proteina G, inclusiv a- și Ș-AR. Mai mult decât orice progres anterior, aceste cunoștințe au permis analiza biologiei receptorilor adrenergici în detaliu deosebit și a permis o apreciere a adevăratei complexități a semnalizării receptorilor adrenergici, inclusiv definirea unei multitudini de motive de reglare a genelor și recunoașterea complexelor de semnalizare multiproteice foarte organizate.

Relevant pentru inima umană, există două subclase majore de a-AR: a1 și a2. a1-AR, dintre care există mai multe subtipuri,31 sunt cuplate la familia Gq/G11 de proteine G. Calea Gq este legată de stimularea fosfolipazei C (PL-C) care promovează turnover-ul fosfoinozitidului (PIP2). Cei doi produși primari ai acestei reacții sunt inozitol trifosfat (IP3), care stimulează eliberarea intracelulară.

calciu și diacilglicerol (DAG), care stimulează activitatea protein kinazei C (PKC). Creșterile calciului intracelular și fosforilarea mediată de PKC a proteinelor țintă activează atât căile de semnalizare, cât și modelele de exprimare a genelor care, în funcție de subtipul PKC, au

ca rezultat un fenotip miocardic hipertrofic și vasoconstricție. și receptorii endotelinei-1. Fiecare dintre aceste căi ale receptorilor reprezintă ţinte farmacologice esenţiale pentru managementul insuficienţei cardiace și/sau precursorilor săi, cum ar fi hipertensiunea sistemică sau pulmonară.

Spre deosebire de a1-AR, a2-AR sunt în general consideraţi a fi receptori neuronali presinaptici sau prejoncţionali inhibitori care funcţionează pentru a suprima eliberarea de NE. Importanța potențială a acestei funcții în situația insuficienţei cardiace a fost contextualizată de Small și colab.33, unde un polimorfism natural „pierderea funcției" al a2c-AR, atunci când este prezent în combinaţie cu un polimorfism „câștig-of-funcție" al P1-AR, produce un risc semnificativ crescut de insuficienţă cardiacă la anumite populaţii. Acestea și alte polimorfisme P-AR și relevanța lor pentru insuficiența cardiacă cronică sunt discutate mai detaliat mai târziu.

P-AR-urile sunt, de asemenea, subdivizate, cu trei subtipuri distincte de receptor — P1-, P2- și P3-AR — fiind descrise mai întâi prin răspunsul farmacologic34-35 și apoi prin clonarea moleculară.28-29-30 P3-AR-urile sunt în general asociate cu reglarea ratei metabolice și, într-o măsură mult mai mică, cu modificări ale contractilității cardiace. În contrast distinct, P1- și P2-AR au o semnificaţie funcţională clară pentru performanța miocardică și ambele sunt exprimate într-o abundență semnificativă în inima umană.37-39 Diferențele biochimice și farmacologice dintre acești doi receptori au fost investigate pe larg. Farmacologic, P1- și P2-AR, care răspund la fel de bine la izoproterenolul agonist complet, se disting în primul rând prin afinitatea lor pentru NE (P1-AR are o afinitate de zece până la treizeci de ori mai mare decât P2-AR)35,40 și, mai clar, prin afinitatea relativă a antagoniștilor receptori foarte selectivi. În contextul insuficienţei cardiace, cei mai relevanţi din punct de vedere clinic compuși care disting acești receptori sunt antagoniștii selectivi ai P1-AR, metoprololul și bisoprololul. Diferențele suplimentare funcționale și biochimice în semnalizarea P1- și P2-AR sunt discutate în detaliu mai târziu.

TRANSDUCȚIA SEMNALULUI Ș-AR ALTERAT

ÎN INIMA DEFUSĂ

Reglarea în jos și desensibilizarea semnalizării receptorului P-AR sunt factori majori care contribuie la disfuncţia contractilă a inimii umane defectuoase.38 Ca răspuns la activarea adrenergică crescută, s-a demonstrat că apar modificări ale expresiei genelor și/sau activității catalitice la un număr de niveluri, inclusiv cel al P1- și p2-AR în sine,37-38-37-38-41. enzima, adenilil ciclaza44 și enzima de reglare, kinaza receptorului P-adrenergic (P-ARK1, cunoscută și sub numele de GRK2).45 În inima umană nedefectuoasă, nebătrânită, p1-AR reprezintă aproximativ 70% până la 80% din toate p-AR. Cu toate acestea, la persoanele cu insuficienţă cardiacă, P1-AR este reglat în mod selectiv, rezultând un raport de aproximativ 00:40 de p1- la p2-AR. (dobutamina) necesar pentru a evoca un răspuns stimulator.47 Aceste efecte se datorează reglării în jos a P1-AR dar mai general desensibilizării receptorilor secundare fosforilării ambelor subtipuri de receptori de către

kinaze specifice (Figura 10-4). Cele mai relevanți dintre aceste kinaze sunt membrii familiei GRK, în special GRK2 (P-ARK1), care fosforilează ambele subtipuri de receptori într-o manieră dependentă de ocuparea agonistului,48 și GRK5,49 o kinază de importanță considerabilă care leagă P1-AR de transactivarea receptorului factorului de creștere epidermal (EGFR) și efectele cardioprotectoare și P-AR051 pot fi, de asemenea, P-AR0. desensibilizat de alte kinaze inclusiv PKA și PKC.52

receptor p-adrenergic

proteina G

Fosfodiesteraza

FIGURA 10-3 Rolul cheie al protein kinazei A în răspunsul P-adrenergic. Efectele intracelulare majore ale catecolaminelor P-agoniste sunt prin formarea de AMP ciclic, care crește activitatea proteinei kinazei A (PKA) dependentă de cAMP. Acesta din urmă își realizează locul optim intracelular prin localizarea la proteina de schelă, A-Kinase Anchoring Protein (AKAP), după care PKA fosforilează diferite proteine care se ocupă de contracție și relaxare. SR, reticul sarcoplasmatic; PL, fosfolamban; RyR, receptor de rianodină. (De la Opie LH. Heart physiology, from cell to circulation, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins. Figura drept de autor LH Opie, 2004; și Opie LH. Mechanisms of cardiac contractction and relaxation. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al, editors. Heart disease, Braunwald, 2004). Elsevier.)

> Secunde

> Minute

(7) Creștere (neadaptată)

> Ore

degradare

3j Sechestrare

p-arrestin tirozin kinaze

(2) Fosforilarea și decuplarea

FIGURA 10-4 Mecanisme de desensibilizare și internalizare a receptorului Ș-adrenergic. Rețineți legăturile dintre complexul receptor interiorizat cu stimularea

creşterii prin kinaza proteinei activate de mitogen (MAP). Ș-ARK, GRK2, Ș-agonist receptor kinaza sau G-coupled receptor kinaza; PKA, protein kinase A. (Modificat de la Hein L, Kobilka BK. Receptori adrenergici. De la structurile moleculare la funcția in vivo. Trends Cardiovasc Med 1 997;7:1 37-1 45; și Opie LH. Mecanisme de contracție și relaxare cardiacă. În Libby P, Bonow RO, Mann editors heart disease, et al, Mann'DL Braun, et al. Philadelphia, 2008, Elsevier.)

Ș-ARK/GRK2
PKA

B-arrestină

MAP kinaza

CH 10

Activarea sistemului nervos adrenergic în insuficiența cardiacă

Consecința majoră a scăderii și desensibilizării Ș-AR este că, pentru un anumit nivel de activare adrenergică, se produce mai puțin AMPc al mesagerului secund. Scăderea formării de cAMP, la rândul său, duce la diminuarea activării PKA. Cu toate acestea, scăderea activității PKA nu se traduce neapărat prin scăderea fosforilării tuturor substraturilor presupuse de PKA din inima defectuoasă. Două dintre țintele mai demne de remarcat sunt (a) receptorul cardiac de rianodină (RyR), un canal de eliberare a calciului localizat în reticulul sarcoplasmatic (SR); și ținta eliberării calciului indusă de calciu inițiată de canalele de calciu de tip L și b) fosfolamban (PLB), un mic regulator negativ pentapeptidic al pompei de Ca++ dependentă de ATP din reticulul sarcoplasmatic (SR), SERCA2. Legat de discuția anterioară, deși activitatea PKA este scăzută în insuficiența cardiacă, RyR2 cardiace s-au dovedit a fi hiperfosforilați.53 „Starea" netă de fosforilare a RyR și PLB și, prin urmare, activitățile lor, se datorează echilibrului dintre activitățile kinazei și fosfatazei și altor constituenți ai microdomeniilor lor intracelulare respective, cum ar fi fosfodiestera. În mod specific, există dovezi pentru reglarea în jos a fosfatazelor (PP1 și PP2A) asociate cu RyR2 și modificări ale activității PKA.53-55 Alternativ, studii recente au arătat că RyR2 poate fi fosforilat de CaMKII,50-58 o activitate care este de fapt crescută în inima în deficiență. În mod similar, și poate în mod contraintuitiv, fosforilarea PLB mediată de PKA pare să fie neschimbată în CHF.25 Cu toate acestea, fosforilarea PLB pare să fie scăzută în inima defectă, probabil din cauza activării fosfatazei, PP1,59 care într-o reglementare complexă este reglată de proteina I, paradigma inhibitoare a abundenței PPI-1, proteina I, PPI-1 fosfatază, ea însăși. scăderea în insuficiență cardiacă.00-02 Fosforilarea redusă a fosfolambanului are ca rezultat o inhibare mai mare a SERCA II, rezultând o capacitate afectată a inimii de a se relaxa.03 În schimb, hiperfosforilarea RyR duce la funcționarea defectuoasă a canalului în timpul cuplării excitație-contracție (vezi capitolul 3).

Dovezi substanțiale din sistemele model indică diferențe semnificative între Ș1- și Ș2-AR și capacitatea lor de a stimula apoptoza în cardiomiocite7-05 cu stimularea căii Ș1-, dar nu și a căii Ș2-AR, ceea ce duce la o rată crescută de apoptoză a cardiomiocitelor. căile de semnalizare antiapoptotică care fac Ș2-AR pro-apoptotic.00 Chesley și colab.07 au furnizat dovezi pentru a susține presupunerea că efectele antiapoptotice ale Ș2-AR sunt mediate parțial de stimularea căilor PI3K și Akt-PKD.

Pe lângă mecanismele descrise anterior, efectul proapoptotic al căii Ș1-AR se poate datora și activității crescute a CaMKII. Zhu et al08 au arătat că stimularea Ș1-AR are ca rezultat apoptoza miocitelor care este independentă de activarea PKA, dar dependentă de activarea CaMKII, sugerând că stimularea Ș1-AR poate duce selectiv la activarea CaM-KII independent de efectele asupra PKA. Aceste studii demonstrează că inhibarea CaMKII, fosforilarea canalului de calciu de tip L sau tamponarea Ca2+ intracelular are ca rezultat o atenuare a apoptozei mediate de Ș1-AR; invers, supraexprimarea CaMKIISc induce apoptoza. Mai

recent, Yoo și colab.22, folosind șoareci transgenici cu knockout-uri ale subtipurilor Ș-AR, au demonstrat în mod convingător că creșterile postinfarct, mediate de izoproterenol ale semnalizării CaMKII și apoptozei sunt dependente numai de Ș1-AR.

Pe lângă mediarea efectelor apoptotice ale miocitelor cardiace, semnalizarea excesivă a Ș1-AR activează și programul genelor fetale.21-24 Modificarea expresiei izoformei lanțului greu al miozinei (vezi capitolul 2) pentru a favoriza activitatea mai scăzută a ATPazei, lentă.

contractarea P-izoformei ar fi de așteptat să scadă funcția contractilă, la fel ca și downregularea în SERCA II, o altă genă adultă care este considerată parte a programului adult-fetal. Deși cascadele de semnalizare responsabile pentru această activare sunt complexe, CaMKII pare să joace un rol proeminent21, iar expresia alterată a așa-numitelor gene fetale și adulte este mediată de stimularea P1- și nu de P2-AR. semnalizarea prin CaMKII poate fi menținută sau chiar îmbunătățită.

BAZA MOLECULARĂ A SEMNALIZĂRII RECEPTORULUI ADRENERGIC

Canonic, P1- și P2-AR se cuplează cu proteinele G stimulatoare, Gs, care sunt compuse din două subunități, o subunitate a și o subunitate Py-heterodimerică (Figura 10-5). Atât subunitățile a cât și Py sunt competente să semnaleze în mod independent. Gazul este un membru al clasei mult mai mari de subunități a proteinei G, dintre care există aproximativ 20 de subtipuri. Eterogenitatea lor este o bază centrală a specificității pentru semnalizarea receptorului cuplat cu proteina G, un subiect revizuit în detaliu în altă parte.71 Straturi suplimentare de diversitate de semnalizare sunt oferite de permutările combinatorii ale diferitelor subunități Py-heterodimerice (5 subtipuri p și 11 subtipuri y) cu subunitățile a.

Ca urmare a stimulării agoniste, subunitățile proteinei G a și Py se disociază de cea liberă ca subunitate acționând pentru a stimula adenilil ciclazele (AC), pentru care există mai multe izoforme.72 În țesuturile cardiace, cele mai abundente izoforme sunt AC V și VI, activitățile fiecăreia fiind inhibate prin feedback de creșterea calciului citosolic. Stimularea adenilil-ciclazei crește producția de cAMP, care, la rândul său, se leagă de subunitățile de reglare ale heterotetramerului PKA. Legarea determină disocierea subunităților reglatoare și catalitice ale PKA, subunitățile catalitice procedând la fosforilarea reziduurilor consens de serină (S) și treonină (T) pe un spectru larg de proteine țintă intracelulare.

Într-un număr de țesuturi, inclusiv cardiace, PKA și țintele sale sunt în strânsă apropiere datorită proteinelor de ancorare a kinazei A sau AKAP.73 A fost descrisă o asociere între P2-AR și AKAP79. și/sau alte proteine de ancorare ar sprijini construirea conceptului de „microdomeniu” al semnalizării specifice subtipului receptorului, discutat mai detaliat mai târziu.

Prin calea tradițională Gaz/adenilil ciclază, stimularea P-AR are ca rezultat fosforilarea de către PKA a unui număr de proteine, inclusiv canalele de calciu de tip L75 și PLB, modulatorul primar al pompei de calciu dependente de ATP asociate cu SR, SERCA II și proteinele modulatoare asociate cu reglarea aparatului contractil I (de exemplu, TnI). Mai direct, totuși, PKA fosforilează P-AR77 și alți receptori cuplați cu proteina G, rezultând

decuplarea parțială și desensibilizarea receptorilor la stimularea agonistă suplimentară. Modificările stării de fosforilare ale canalelor de calciu de tip L și PLB au ca rezultat în mod uniform [Ca++]i și rate crescute ale contractilității și relaxării miocardice. Cu toate acestea, creșterile calciului intracelular au o serie de alte efecte dincolo de contractilitatea îmbunătățită, inclusiv activarea enzimelor sensibile la calciu (de exemplu, Ca++/calmodulină și calcineurin [fosfataza PP2B]).78 La un nivel mai global, modificările [Ca++]i pot duce la modificări profunde ale modelelor de expresie genetică.

Diverse studii sugerează că CaMKII poate fi implicat în multe dintre efectele dăunătoare ale stimulării cronice P1-AR. În sprijinul acestui punct de vedere, a fost dezvoltat un model de șoarece transgenic al inhibării CaMKII.79 Acești șoareci exprimă un efect inhibitor.

— Gai + Py

\ **X**

,\ p38 I

*- Anti-apoptoză

Ras/Raf

f FGP

FIGURA 10-5 Căi de transducție a semnalului stimulate de P-AR. Canonic, atât P1- cât și P2-AR semnalează prin intermediul proteinei G stimulatoare, Gaz, pentru a stimula activitatea adenililciclazei (AC), crescând producția de cAMP și activând PKA. Țintele din aval ale PKA includ canalele de Ca++ de tip L, proteinele contractile (de exemplu, TnI) și regulatorul absorbției de calciu din reticulul sarcoplasmatic, fosfolamban (PLB). [Ca++]i crescut are ca rezultat contractilitate crescută și, dacă este persistentă, apoptoză. P1-AR activează cel puțin alte două căi: CaMKII și receptorul factorului de creștere epidermic (EGFR). Activitatea crescută a CaMKII are ca rezultat creșterea activității [Ca++]i și calcineurin fosfatază, care activează factorii de transcripție pro-hipertrofici determinând reexprimarea programului genelor fetale (FGP); de asemenea, accelerează rata apoptozei miocitelor. În schimb, stimularea mediată de P1-AR a EGFR este o cale cardioprotectoare, antiapoptotică. P2-AR se poate cupla, de asemenea, la proteina G inhibitoare, Gi, rezultând o inhibare directă a activității AC și activarea MAPK-urilor pro-hipertrofice și a căilor antiapoptotice. (Adaptat cu permisiunea de la Port JD, Bristow MR. Altered P-adrenergic receptor gene regulation and signaling in chronic heart failure. J Mol Cell Cardiol 2001;33:887-905.)

peptidă țintită către o regiune conservată a domeniului reglator CaMKII. Șoarecii care exprimă peptida inhibitoare sunt rezistenți la modificări patologice legate de stimularea P-AR și nu prezintă scăderi ale scurtării fracționate, creșteri ale greutății inimii/corpului sau scăderi ale diametrului intern ventricularului stâng (LV). Mai mult, rezultatele din experimentele cu o singură celulă și modelele in vivo indică faptul că CaMKII poate servi ca

o moleculă de semnalizare pro-aritmică.80 Aceste rezultate sugerează că efectele patologice ale stimulării P1-AR sunt mediate de CaMKII și nu de PKA.

De ceva timp, se știe că P1- și P2-AR diferă în ceea ce privește eficacitatea cuplării la adenilil ciclază și la producția de AMPc, subtipul P2-AR fiind cuplat mai eficient la producerea de AMPc decât P1-AR. P2-AR produce mai mult cAMP per unitate de stimul nu se corelează cu un potențial inotrop mai mare pentru P2-AR. În general, aceste date favorizează un argument că există o compartimentare intracelulară distinctă a pool-urilor de AMPc produse de P-AR,82 cu existența unor microdomenii discrete cu concentrație mare de AMPc în cardiomiocite. Mai exact, în cardiomiocitele neonatale, concentrații mari de AMPc se găsesc în apropierea tubilor T și a SR joncțională. Se argumentează, de asemenea, că difuzarea cAMP în afara acestor microdomenii este rapid redusă de acțiunea fosfodiesterazelor. Sprijin pentru această noțiune este constatarea că pare să existe o coordonare strânsă între recrutarea de fosfodiesteraze stimulată de agonist la P2-AR, un proces facilitat de interacțiunea cu P-arrestinele și atenuarea semnalizării. Datele recente indică faptul că semnalizarea și arhitectura diferențială a P1- și P2-AR par a fi definite parțial printr-o asociere diferențială cu fosfodiesteraze.

(PDE)83, cu activitate PDE4 care vizează de preferință AMPc produs de p1-AR, în timp ce AMPc produs de p2-AR este țintit de mai multe subtipuri de PDE.84 Poate contraintuitiv față de răspunsurile extrem de localizate ale p-AR dictate de proteinele schelete, este studiul recent realizat de Nikolaev, care a demonstrat că creșterea transgenicului mie în medii izoprotectoare. AMPc în țesuturile cardiace duce la semnale AMPc „de întindere” pentru p1-AR, în timp ce AMPc generat de p2-AR pare să rămână limitat local.

Devine din ce în ce mai clar că atât căile p1-AR, cât și căile p2-AR se cuplează cu căile de semnalizare dincolo de calea „tradițională” Gaz/adenilil ciclază.85 Poate că cel mai bun exemplu al acestei diversități de semnalizare este constatarea că p2-AR poate interacționa cu proteina G inhibitoare, Gai. Acest lucru este de interes în stabilirea CHF din două motive. După cum s-a descris mai devreme, concentrațiile crescute de NE circulante au ca rezultat activarea cronică a p-AR. Acest lucru, la rândul său, are ca rezultat creșterea activității p-ARK și o stare crescută de fosforilare a p-AR, rezultând în cele din urmă decuplarea receptorului de calea de semnalizare a gazului stimulator. Această formă fosforilată a p2-AR este cea care are o tendință crescută de a se cupla la calea inhibitoare Gai86 și la efectorii săi din aval, inclusiv inhibarea AC și activarea MAPK-urilor. Amplificarea acestui efect este constatarea că abundența proteinelor Gai este semnificativ crescută în inima umană în deficiență.87 Astfel, starea crescută de fosforilare a p2-AR și abundența crescută a proteinei Gai facilitează ambele trafic crescut de semnalizare p2-AR prin căile asociate cu Gai. Ramificațiile acestui lucru sunt potențial semnificative, în special în ceea ce privește efectele protectoare, antiapoptotice și efectele de reglare a creșterii miocardice.

P1-AR, deși se crede în prezent a fi mai puțin promiscuu decât p2-AR în capacitatea sa de a se cupla la alte căi decât la gaz, prezintă totuși semnalizare prin căi suplimentare, în special

calea CaMKII. Cel puțin parțial, această cuplare extra-gaz, la fel ca cea a p2-AR, pare a fi facilitată de specificitatea domeniului carboxi-terminal PDZ (PSD-95/Dlg/ZO-1) al peptidei receptorului, care conduce interacțiunea cu proteinele care conțin motive specifice de recunoaștere PDZ. Hall și Lefkowitz au publicat o revizuire excelentă a subiectului general al reglării semnalizării p-AR prin intermediul proteinelor de schelă.88 Exemple de proteine care interacționează p1-AR sunt PSD-95, MAGI-2, endofilinele (SH3p4/p8/p13) și CNrasGEF, toate care par să aibă roluri unice în aval. Asocierea p1-AR cu PSD-95, care este o proteină asociată neuronilor, plasează distinct p1-AR în apropierea sinapsei89, o locație poate chiar determinată de inervația simpatică. Aici, PSD-95 pare să inhibe internalizarea p1-AR,90 un efect care este modulat de kinaza GRK5. Dimpotrivă, interacțiunea p1-AR cu endofiline pare să moduleze negativ cuplarea gazelor și să promoveze internalizarea p1-AR.91 Recent, o imagine mai detaliată a schelei p1-AR SAP97-AKAP79 la PSD-95/DLG/ZO1 s-a dovedit a fi necesară atât pentru PKA-AR, cât și pentru reciclarea receptorului p167. în contrast cu constatările care descriu asocierea p1-AR cu CNrasGEF (PDZ-GEF1), o moleculă efectoră care activează Ras și, prin urmare, căile de creștere. În acest caz, mecanismul de activare a Ras este mai degrabă unic, având în vedere că pare să fie mai degrabă prin gaz decât prin calea de semnalizare GPy bine documentată (vezi Figura 10-3).

Dovezi suplimentare pentru importanța interacțiunilor mediate de PDZ au fost descrise de Xiang și colab.92 În mod specific, mutația motivului PDZ prin întreruperea capătului carboxi-terminal face p1-AR semnificativ mai sensibil la reglarea în jos a suprafeței celulare mediată de agonist. În plus, această ștergere a aminoacizilor C-terminali face p1-AR mai asemănător p2-AR prin faptul că devine capabil să interacționeze cu Gi. Astfel, chiar dacă p1-AR90 și p2-AR93 conțin ambele motive PDZ, proteinele care interacționează pe care fiecare cuplu prin intermediul acestor motive sunt unice și sunt o bază importantă a diferitelor proprietăți de reglare și semnalizare. Pentru a extinde acest concept, s-a demonstrat că p2-AR modulează semnalizarea independent de interacțiunile sale cu proteinele G. De exemplu, p2-AR pare să se cupleze cu cel puțin alte trei căi: (1) NHERF, care, la rândul său, reglează funcția schimbătorului Na+/H+; (2) la o interacțiune non-dependentă de PKA cu canalele de calciu de tip L20-85; și (3) calea fosfatidilinozitol 3'-kinazei (PI3K), o cale asociată cu inhibarea apoptozei94 și cu calea PI3K-PTEN, care este relevantă atât pentru reglarea contractilității miocardice, cât și a dimensiunii și formei celulei.95

După cum sa menționat anterior, stimularea p-AR are ca rezultat disocierea proteinei G stimulatoare, Gs, în subunități a și Py, fiecare dintre acestea fiind entități de semnalizare. O funcție majoră a heterodimerului Py este de a recruta p-ARK în apropierea receptorului. În virtutea lipidelor modificate (izoprenilării) a subunității y, care promovează localizarea subunității Py la membrana sarcolemală, heterodimerul este în măsură să orchestreze colocalizarea p-AR cu P-ARK. Interacțiunea proteină/proteină a subunității Py cu pARK are loc prin intermediul unui domeniu de omologie pleckstrin (PH).96 În acest fel, fosforilarea p-ARK mediată de P-ARK dependentă de agonist este modul dominant de desensibilizare p-AR48. Țintele în aval ale semnalizării includ subseturi de adenilil ciclaze, canale PI3K, K+ și căi Ras/Raf/MEK/MAPK (vezi Figura 10-3).

Recent, o atenție semnificativă a fost acordată specificului localizării p-AR și traficului de receptori. A fost descrisă țintirea diferențială a subtipurilor p-AR către compartimente intracelulare specifice.97 De remarcat este colocalizarea caveolară aparentă a p2-AR-urilor cu proteina inhibitoare, Gai, și cu subunitățile PKA și cu GRK2. Ceea ce devine acum clar este că localizarea p2-AR în compartimentul caveolar este o componentă esențială a capacităților sale de semnalizare.98 În schimb, p1-AR și o serie de alte proteine, inclusiv Gas, și ACs V și VI, nu sunt asociate în mod specific cu caveolea; în schimb, aceste proteine au o distribuție mai generalizată.

Deși nu există nicio îndoială că stimularea constitutivă a p1-AR poate provoca leziuni miocardice semnificative, un concept important și nou emergent al semnalizării p-AR este acela al conexiunii dintre semnalizarea p1-AR cu efectele cardioprotectoare ale căii receptorului factorului de creștere epidermic (EGFR). Lucrările de la Rockman și colab.50-51-99 au arătat că fosforilarea p1-AR mediată de GRK5/6 vizează asocierea p-arrestinei cu receptorul, care, pe lângă activarea MAP kinazelor, facilitează activarea metaloproteinazelor matriceale, provocând eliberarea de EGF legat de heparină care activează apoi EGFR. Activarea EGFR duce la activarea Ras/Raf/ERK/Akt și la efecte antiapoptotice, cardioprotectoare ulterioare (vezi Figura 10-5).

REGLEMENTAREA EXPRESEI GENEI Ș-AR

Genele care codifică p-AR sunt reglementate practic la fiecare nivel, inclusiv reglarea transcripțională și posttranscripțională, precum și reglarea translațională și posttranslațională. La fel ca protooncogene și citokine, p-AR-urile pot afecta profund o serie de funcții celulare care afectează viabilitatea celulară, astfel încât necesitatea unor mecanisme de reglare stringente, rapide și redundante. Expresia p-AR, atât la nivelul ARNm, cât și al proteinei, este rezultatul unui număr de procese reglate independent.

La nivelul reglării transcripționale, atât elementele de reglare transcripțională pozitive, cât și negative există în regiunile 5'-netraduse (UTR) ale p-AR. Model de cultură celulară

sistemele au furnizat dovezi semnificative cu privire la efectele unui număr de căi de reglare transcripțională, începând cu cea mai evidentă, cea a efectelor directe ale stimulării P-AR. Creșterile AMPc pot duce la o reglare ascendentă tranzitorie a ARNm P-AR printr-un efect transcripțional mediat de elementul care răspunde la cAMP (CRE). Cu toate acestea, este recunoscut că în insuficiența cardiacă, cel puțin pentru P1-AR, ARNm și proteina sunt fără echivoc reglate în jos.41 Prin urmare, este puțin probabil ca efectele de reglare ascendentă mediate de CRE să fie importante în situația cronică. În schimb, genele P-AR au potențialul de a fi reglate negativ de supresorul transcripțional, ICER (represorul timpuriu al cAMP inductibil). Dovezi recente indică un rol pentru ICER într-o buclă de feedback patofiziologic, cu reglarea în sus care determină o reglare în jos persistentă a PDE3A, o constatare asociată cu creșterea apoptozei cardiomiocitelor mediate de izoproterenol.100

În contextul cardiac, o serie de alți regulatori transcripționali ai genelor P-AR sunt de asemenea cunoscuți a fi importanți. În special, reglarea transcripțională a genelor P-AR de

către elementele care răspund la glucocorticoizi și hormoni tiroidieni poate avea efecte semnificative prin elementele lor de legare la ADN consensuală (de exemplu, GRE și TRE). hormonul tiroidian a fost asociat uniform cu reglarea în sus a expresiei P-AR.102

În prezent, este bine recunoscut faptul că, la fel ca un număr de protooncogene, citokine și o serie de alți receptori cuplați cu proteina G, P-AR sunt supuse unei reglementări posttranscripție la nivelul stabilității ARNm. Pentru P-AR exprimate în țesuturile miocardice, relația dintre ARNm și proteină pare a fi bine păstrată.104 Astfel, mecanismele care reglează abundența ARNm P-AR au un impact probabil asupra expresiei proteinei P-AR. În acest scop, motivele de acid nucleic cunoscute sub numele de elemente bogate în A+U (ARE), găsite în 3'UTR-urile mai multor P-AR-uri, sunt cunoscute a fi ținta pentru un număr de proteine de legare a ARNm asociate cu modificări ale turnover-ului ARNm. Dovezile anterioare au confirmat o relație între stimularea mediată de agonist a P-AR, producția de cAMP și destabilizarea ARNm P-AR, rezultând ARNm redus și, în cele din urmă, abundența proteinelor. s-a demonstrat că cifra de afaceri se leagă de ARE-urile P-AR. Acestea includ AUF1/hnRNP D, care este asociat cu un turnover crescut al ARNm107-108; HuR, care este asociat cu stabilizarea numeroaselor ARNm care conțin ARE109; KSRP, care crește rotația de ARNm care conțin ARE, conduce diferențierea celulelor musculare și modulează semnalizarea Wnt/P-catenina și PI3K/Akt110; și tristetraprolina (TTP), care este asociată cu turnover-ul ARNm TNF-a.111 Modul în care fiecare dintre aceste proteine afectează în mod specific turnover-ul ARNm P-AR în țesuturile miocardice rămâne de explorat. Cu toate acestea, având în vedere dovezile că ștergerea homozigotă a TTP la șoarecii transgenici are ca rezultat o reglare dramatică a TNF-a și o cardiomiopatie ulterioară,112 există puține îndoieli că aceste mecanisme sunt în joc.

POTENȚIALUL MIOPATIC AL COMPONENTELOR INDIVIDUALE ALE CĂILOR RECEPTORULUI ADRENERGIC

Dezvoltarea și studiul modelelor animale transgenice a oferit o mulțime de informații cu privire la înțelegerea rolului semnalizării receptorilor adrenergici în ICC. Această secțiune va rezuma câteva dintre cele mai relevante constatări obținute de la modelele animale care conțin supraexpresie țintită către inimă sau ștergerea diferitelor componente ale căilor receptorilor adrenergici. Se discută impactul acestor modificări asupra dezvoltării sau prevenirii cardiomiopatiei.

Receptorii adrenergici

Ideea că există diferențe semnificative între semnalizarea P1- și P2-AR în inimă a fost întărită în ultimii ani de datele dintr-o serie de modele de șoareci transgenici. Una dintre observațiile inițiale cele mai notabile a fost că supraexprimarea fiecărui subtip de receptor poate duce la fenotipuri cardiace izbitor de diferite. După cum au raportat inițial de Milano și colab.113, supraexprimarea P2-AR de tip sălbatic la șoareci, la abundență relativ mare (de la ~50 până la 200 de ori), a fost asociată cu o activitate bazală AC crescută, contractilitate îmbunătățită și funcție LV crescută. Interesant, nicio patologie nu a fost evidentă la animalele cu vârsta de până la 4 luni. Într-un studiu pe termen mai lung, Liggett

și colab.114 au raportat efecte comparabile ale creșterii P2-AR asupra miocardului (adică, funcție cardiacă îmbunătățită de la naștere); cu toate acestea, acest grup a notat, de asemenea, dependența de doză a genei liniare în ceea ce privește dezvoltarea cardiomiopatiei. Animalele care exprimă de peste 60 de ori concentrația de fond P-AR și-au menținut starea hiperdinamică mai mult de 1 an fără o creștere aparentă a mortalității. În schimb, supraexprimarea P2-AR la aproximativ 100 de ori a dus la creșterea progresivă a inimii, dezvoltarea insuficienței cardiace și moartea prematură care a avut loc la aproape 1 an. La aproximativ 350 de ori nivelul de expresie de tip sălbatic, P2-AR a produs o cardiomiopatie, ducând la moarte prematură la 50% dintre animale încă din săptămâna 25.114.

În comparație cu nivelurile neobișnuit de ridicate ale expresiei P2-AR necesare pentru a produce rezultate miopatice, supraexprimarea P1-AR de tip sălbatic la abundență relativ scăzută (de la douăzeci de ori până la patruzeci de ori) poate duce la o scădere semnificativă a contractilității și a funcției VS și la creșterea hipertrofiei și fibrozei, ducând la insuficiență miocardică progresivă și la moarte prematură. Supraexpresia P1-AR la aceste animale este înțeleasă doar parțial. Creșterea cronică a activității PKA este probabil să fie o componentă a patologiei asociate cu supraexpresia P1-AR, deoarece supraexprimarea subunității catalitice a PKA este, în sine, cardiomiopatică.117 Cu toate acestea, în inima care suferă, abundența AMPc și, prin urmare, activitatea PKA este în general scăzută. stă la baza patologia observată.

Studiile inițiale au raportat o creștere a funcției sistolice la animalele tinere care supraexprimă P1-AR, cu o scădere progresivă a funcției VS care apare odată cu vârsta.115,116 În mod interesant, aceasta pare să apară înaintea oricăror modificări structurale, cum ar fi fibroza, care nu devin evidente decât după cel puțin 4 luni, în funcție de nivelul de exprimare. În același studiu, s-a descoperit că mecanismul disfuncției contractile implică o manipulare afectată a Ca2+ în miocitele cardiace, caracterizată prin prelungirea marcată a tranzitorilor intracelulari de Ca2+. Examinarea ulterioară a nivelurilor de expresie a diferitelor proteine reticulului sarcoplasmatic (SR) implicate în eliberarea și absorbția de Ca2+ a evidențiat o creștere modestă a expresiei proteinei SERCA la animale la vârsta de 2 luni și a fost detectată, de asemenea, fosforilarea crescută a fosfolambanului la Ser16, un situs de reglare critic. În mod colectiv, aceste rezultate indică faptul că manipularea afectată a Ca2+ este probabil un factor cauzal major în producerea disfuncției contractile precoce în supraexpresia P1-AR, aceste modificări survin înainte de apariția fibrozei interstițiale la șoareci sau a altor modificări structurale.

Este de remarcat faptul că supraexprimarea variantelor genetice ale P1-AR au fenotipuri diferite. După cum este descris mai târziu, varianta Arg389 cu câștig de funcție a P1-AR a produs o patologie cardiacă mult mai marcată și mai rapidă decât varianta Gly389.118

Au fost de asemenea descrise modele animale transgenice care supraexprimă alți receptori adrenergici. S-a observat că supraexprimarea subtipurilor a1-AR de tip sălbatic provoacă

creșteri ale contractilității cardiace119, cu efecte variabile ale hipertrofiei prezente într-un model a^-AR,120 dar nu și într-un model a1a-AR.121 Cu toate acestea, supraexprimarea a1b-AR de tip sălbatic, atunci când este cuplată cu stimularea cronică a a1-AR de către fenil-AR, duce la un nivel sever de hipertrofiemie în conjuncție cu hipertrofiemie. În mod similar, supraexprimarea unui mutant activ constitutiv al a1b-AR provoacă un fenotip ușor hipertrofic, cu dovezi de reglare în sus a genelor legate de hipertrofie și a p-ARK1.113 Astfel, supraexprimarea fie a a1- sau p2-AR, mimând hiperfitrofitrofierergici general, mimează creșterea adrenergică. fenotip, dar nu neapărat fenotipul insuficienței cardiace, evocat de concentrații mari de catecolamine. Această concluzie este, desigur, dependentă de doză de genă.

Proteinele G și Adenilil Ciclază

După cum s-a descris anterior, proteinele G implicate în semnalizarea adrenergică sunt mai multe, inclusiv Gs și Gi, care modulează activitatea AC și Gq, care este legată de activarea PLC. Similar cu cel observat cu p-AR, supraexprimarea fiecăreia dintre aceste componente de semnalizare din aval are ca rezultat o varietate de fenotipuri cardiace. Șoarecii transgenici care supraexprimă gaz de tip sălbatic au fost descriși ca având o frecvență cardiacă crescută cronic, răspunsuri cronotrope și inotrope îmbunătățite la un agonist, densitate p-AR modificată și o frecvență crescută a aritmiilor cardiace. De asemenea, hipertrofia miocitelor, apoptoza și fibroza devin evidente odată cu vârsta, iar animalele mor prematur. În plus, există dovezi că supraexprimarea gazului este asociată cu o creștere a curenților de Ca2+ de tip L, un efect care pare a fi independent de activarea cAMP și AC. Din aceste date, s-a sugerat că gazul poate regla direct activitatea canalelor de calciu de tip L. Interesant, la fel ca modelele transgenice de supraexpresie p-AR,118 modificările patofiziologice observate cu supraexprimarea gazului pot fi prevenite și supraviețuirea îmbunătățită prin tratamentul cu p-blocante.124.

Șoarecii transgenici care supraexprimă Gaq prezintă, de asemenea, un fenotip miopatic caracterizat prin hipertrofie marcată a miocitelor, expresie crescută a genelor asociate hipertrofiei și fibroză crescută, ducând în cele din urmă la scăderea contractilității miocardice. Șoarecii care supraexprimă Gaq prezintă o activitate AC scăzută ca răspuns la un agonist, care se datorează aparent cuplării funcționale afectate a p-AR-urilor la AC, deoarece densitatea p-AR este neschimbată în comparație cu nivelurile de expresie de tip sălbatic. În plus, stimularea p-AR a canalelor Ca2+ de tip L este scăzută în supraexpresoarele Gaq, iar nivelurile de expresie ale Gi sunt crescute, la fel ca și activitatea PKC. În acest model, inhibarea Gai a cauzat în mod neașteptat moarte subită, sugerând că modificarea expresiei Gai poate fi un mecanism compensator pentru a contracara alte semnalizări dăunătoare cauzate de calea Gq.

S-a raportat supraexprimarea țintită cardiacă a unui receptor modificat cuplat Gi.127. Șoarecii care conțin acest receptor modificat au prezentat întârzieri semnificative ale conducerii ventriculare, care pot fi atenuate prin tratamentul cu toxină pertussis, sugerând un mecanism puternic dependent de Gi. Mai mult, aceste animale au dezvoltat o

cardiomiopatie dilatată pronunțată, ducând la moartea la vârsta de 15 săptămâni. Aceste rezultate au fost primele care au sugerat un potențial rol cauzal pentru

semnalizarea Gi crescută în dezvoltarea și progresia insuficienței cardiace 159,127 și se deosebește de ideea că calea Gi este pur și simplu protectoare, acționând pentru a anula efectele stimulatoare nocive ale căii de gaz. De fapt, s-a demonstrat că supraexpresia I a capătului carboxi-terminal al Gai (GiCT), o construcție peptidică care inhibă semnalizarea Gi, crește apoptoza asociată cu ischemie.128 CH 10

Spre deosebire de discuția anterioară, supraexprimarea componentelor mai distale ale căilor de semnalizare Gs, în special AC V sau VI, nu pare să provoace nicio formă de cardiomiopatie.129 Activitatea AC stimulată de agonist este mai mare în acest model, iar activitățile PKA bazale și stimulate sunt, de asemenea, crescute; cu toate acestea, aceste efecte se traduc printr-o funcție inotropă, lusitropică sau cronotropă moderat îmbunătățită. În plus, nu s-au observat sechele histopatologice pe termen lung sau modificări dăunătoare ale funcției cardiace cu supraexpresia AC.129 Pe baza acestui profil, sunt luate în considerare studiile de terapie genică care utilizează transferul de gene mediat de adenovirus al adenilil ciclazelor.

POLIMORFISME RECEPTORULUI ADENERGIC ÎN INSUFICIENTA CARDIACA

A devenit o paradigmă acceptată că polimorfismele multor gene, inclusiv o serie de componente ale căilor de semnalizare a receptorilor adrenergici și sistemul renină-angiotensină, pot influența semnificativ progresia bolii cardiovasculare și/sau răspunsul la agenții terapeutici individuali (vezi capitolul 42). În funcție de varianta genetică și de obiectivul evaluat, răspunsul variabil poate fi generalizat fie la o clasă de agenți (adică p-blocante) fie delimitat la un agent individual.

În lucrările inovatoare efectuate în mare parte de Liggett și colab., s-a demonstrat că variantele polimorfe ale a- și p-AR au efecte profunde nu numai asupra semnalizării receptorilor și sensibilității la agenți farmacologici, ci și asupra rezultatelor clinice. Pentru informații mai detaliate despre acest subiect, au fost publicate mai multe prezentari generale ale polimorfismelor receptorilor adrenergici.130-132 Ca și în cazul multor gene, au fost descrise o serie de haplotipuri.133-134 În plus, frecvențele alelelor și combinațiile de haplotipuri complexe nu sunt uniforme la nivelul populațiilor etnice și geografice.130,133.

De o importanță deosebită, au fost identificați doi loci polimorfi majori pentru gena p1-AR umană: variațiile la nucleotidele 145 și 1165 codifică fie o variantă de serină (Ser) sau glicină (Gly) poziția 49 a aminoacidului, fie o variantă de Gly sau arginină (Arg) la poziția de aminoacid 389. este varianta Ser49,135 chiar dacă cele două variante nu par să fie diferite în ceea ce privește capacitatea lor de a se cupla cu stimularea adenilil ciclazei și producția de cAMP. În contrast, varianta Arg389 a p1-AR este mult mai eficient cuplată la stimularea adenilil-ciclazei decât varianta Gly389.136 Din motive istorice, varianta Gly389 a fost considerată a fi alela „de tip sălbatic”, deoarece a fost prima care a fost donată29; cu toate

acestea, frecvența sa în populațiile caucaziene și afro-americane fiind de aproximativ 0,27 și, respectiv, 0,42,132,137 stabilește faptul că nu este cea mai comună alela.

Ca urmare a studiilor pe celule, studiile pe șoareci transgenici în care variantele receptorului p1-AR Arg389Gly au fost supraexprimate demonstrează în mod clar că Arg389 este semnificativ mai patologic.118 În plus, șoarecii Arg389 răspund mai mult la terapia p-blocante, o noțiune care se potrivește cu o variantă de suprimare farmacologică mai mare a receptorului. grad.

În ultimii câțiva ani, o serie de studii clinice, aproape exclusiv retrospective, au încercat să coreleze rezultatul clinic 160 cu genotipul p1-AR 389Arg/Gly (vezi capitolul 42). Un exemplu de studiu care demonstrează eficacitatea diferențială pentru carvedilol la pacienții cu variante p1-AR 389Arg/Gly, obiectivul fiind creșterea fracției de ejecție, a fost publicat recent de Chen și colab.138 În schimb, Sehnert și colab.139 nu au demonstrat recent nici un efect al p1-AR 389Arg/Gly pentru supraviețuirea clinică a pacienților cu insuficiență cardiacă fără transplant CH10. primind fie carvedilol, fie metoprolol. Cu toate acestea, Liggett și colab. au demonstrat un efect al variantelor p1-AR 389Arg/Gly asupra mortalității și asupra altor obiective pentru P-blocantul investigat, bucindolol.140 Astfel, pentru obiectivul final al mortalității, un efect variabil pentru polimorfismul p1-AR 389Arg/Gly poate fi dependent de agent. Este probabil corect să spunem că eterogenitatea rezultatului pentru acest și alte polimorfisme se datorează unei combinații de variații în populații, inclusiv trăsături genetice complexe, factori de mediu, obiective variabile (de exemplu, EF% vs. mortalitate), cauza insuficienței cardiace și intenția studiului (adică, progresia bolii vs. răspunsul la terapie).

Legat de progresia bolii, un studiu anterior realizat de Small și colab.33 a investigat potențialul sinergism între polimorfismele p1-AR și a2c-AR și a descoperit un risc crescut semnificativ de progresie la insuficiență cardiacă, în special la subiecții afro-americani, atunci când câștigul de funcție (semnalizare crescută) alela Arg398 p1-AR este prezentă în combinație cu inhibarea funcției de eliberare a prejudiciului. alela de deleție a2c-AR.33 Ceea ce este de interes deosebit este că alela p1-AR Arg389 nu pare a fi un factor de risc în sine; cu toate acestea, prezența sa crește considerabil riscul asociat cu alela de deleție a2c-AR.

Au fost descrise, de asemenea, un număr de polimorfisme pentru p2-AR uman, dintre care cel mai bine caracterizat este prezența fie a treoninei (Thr) fie a izoleucinei (Ile) la poziția aminoacizilor 164.141 Frecvența alelelor 164 Ile, alele minore este destul de scăzută (<5%) și doar 5% din populație Thr/I este heterozigotă. În mod remarcabil, nu au fost identificați subiecți homozigoți Ile/Ile, posibil din cauza disfuncției miocardice asociate cu acest polimorfism cu pierdere a funcției. Similar cu varianta p1-AR Arg389, Thr164 P2-AR este mult mai eficient cuplată la activarea adenilil-ciclazei decât varianta Ile164. Prezența alelei Ile164 este asociată cu o capacitate redusă de efort și o supraviețuire redusă fără transplant. Într-un sistem model de șoarece transgenic, supraexprimarea p2-AR Ile164 uman duce la afectarea funcției cardiace,142 o constatare care recapitulează observația că această alelă este asociată cu capacitatea redusă de efort și supraviețuirea redusă la pacienții cu insuficiență cardiacă.143

După cum s-a descris anterior, unul dintre principalii regulatori ai semnalizării pAR sunt GRK-urile. Interesant este că o variantă Gln>Leu41 a GRK5 s-a dovedit a fi protectoare împotriva decesului sau transplantului asociat insuficienței cardiace într-o populație afro-americană144 unde alela Leu este de aproximativ 20 de ori mai frecventă decât în populațiile caucaziene. Autorii speculează că decuplarea crescută mediată de agonist a P-AR de către GRK5-Leu41 este, în esență, echivalentul „p-blocadei genetice."131-145.

S-ar părea o probabilitate mare ca, dincolo de ceea ce a fost deja descris146, alte variante polimorfe ale receptorilor adrenergici, alți receptori cuplați cu proteina G și orice număr de efectori din aval vor fi descrise în cele din urmă. O întrebare semnificativă care rămâne de abordat este dacă prezența polimorfismelor specifice, singure sau în combinație, sunt factori primari în predispoziția la, sau în rata de progresie a insuficienței cardiace.

REZUMAT

Mecanismele adrenergice sunt modificate semnificativ în insuficiența cardiacă cronică, iar aceste modificări exercită efecte majore asupra istoriei naturale a acestui sindrom clinic. Anomaliile adrenergice pot fi clasificate în două grupe majore: cele care produc o creștere susținută a impulsului adrenergic și cele care provoacă defecte în transducția semnalului P-AR. În cadrul fiecărei categorii există potențialul de beneficiu și rău, iar intervenția terapeutică de succes presupune interferarea cu componentele dăunătoare fără a compromite aspectele benefice.

Ar trebui să fie clar din scopul acestei revizuiri că semnalizarea receptorilor adrenergici este mult mai complexă decât presupunerea noastră naivă că legarea catecolaminelor de receptori pur și simplu crește abundența mesagerilor secundi, cAMP și Ca++, afectând astfel o creștere a contractilității miocardice și a frecvenței cardiace. Deși importanța acestor funcții nu a fost diminuată, receptorii adrenergici sunt acum recunoscuți a fi efectori importanți în orice număr de procese celulare importante pentru biologia cardiomiocitelor. Fără îndoială, diversitatea și complexitatea acestor paradigme de semnalizare vor continua să se dezvolte. Se speră că o apreciere sporită a acestor procese și recunoașterea faptului că variația genetică este importantă atât pentru progresia bolii, cât și pentru răspunsul terapeutic, vor duce la progrese în terapia insuficienței cardiace.

REFERINȚE

Rundqvist, B., Elam, M., Bergmann-Sverrisdottir, Y., et al. (1997). Creșterea impulsului adrenergic cardiac precede activarea simpatică generalizată în insuficiența cardiacă umană. Circulation, 95(1), 169-175.

Esler, M., Kaye, D., Lambert, G., și colab. (1997). Sistemul nervos adrenergic în insuficiența cardiacă. Am J Cardiol, 80(11A), 7L-14L.

Eichhorn, EJ și Bristow, MR (1996). Terapia medicală poate îmbunătăți proprietățile biologice ale inimii cu defecțiuni cronice. O nouă eră în tratamentul insuficienței cardiace. Circulation, 94(9), 2285-2296.

Mann, DL (1998). Mecanisme de bază ale progresiei bolii în inima în deficiență: rolul impulsului adrenergic excesiv. Prog Cardiovasc Dis, 41 (Suppl. 1), 1-8.

Ziegler, K. (1905). Uber die Wirkung intravenoser adrenalin-injektion auf das Gefafssytem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Beitr Pathol Anat, 38, 229-254.

Mann, D., Kent, R., Parsons, B., şi colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Communal, C., Singh, K., Sawyer, DB, et al. (1999). Efectele opuse ale receptorilor adrenergici beta(1) și beta(2) asupra apoptozei miocitelor cardiace: rolul unei proteine G sensibile la toxină pertussis. Circulation, 100(22), 2210-2212.

Swedberg, K., Viquerat, C., Rouleau, JL, et al. (1984). Comparația echilibrului miocardic al catecolaminelor în insuficiența cardiacă congestivă cronică și în angina pectorală fără insuficiență. Am J Cardiol, 54, 783-786.

Cohn, JN, Levine, TB și Olivari, MT (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311, 819-823.

Chidsey, CA, Braunwald, E., Morrow, AG, et al. (1963). Concentrațiile miocardice de norepinefrină la om: efectele rezerpinei și ale insuficienței cardiace congestive. N Engl J Med, 269, 653-659.

Hasking, GJ, Esler, MD, Jennings, GL și colab. (1986). Revarsarea norepinefrinei în plasmă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: dovezi ale creșterii activității nervoase simpatice globale și cardiorenale. Circulation, 73(4), 615-621.

Swedberg, K., Eneroth, P., Kjekshus, J., et al. (1990). Hormonii care reglează funcția cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă și relația lor cu mortalitatea. Grupul de studiu CONSENSUS. Circulație, 82(5), 1730-1736.

CEL MAI BUN. (2001). Un studiu al beta-blocantului bucindolol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344(22), 1659-1667.

CIBIS. (1994). Un studiu randomizat de beta-blocare în insuficiența cardiacă. Studiul insuficienței cardiace cu bisoprolol (CIBIS). anchetatorii și comitetele CIBIS. Circulation, 90(4), 1765-1773.

CIBISII. (1999). Studiul II al bisoprololului insuficienței cardiace (CIBIS-II): un studiu randomizat (vezi comentariile). Lancet, 353(9146), 9-13.

MERIT. (1999). Efectul metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenție cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF) (vezi comentariile). Lancet, 353(9169), 2001-2007.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienței cardiace cu carvedilol din SUA. N Engl J Med, 334(21), 1349-1355.

Grupul de studiu COPERNICUS. (2001). Rezultatele primare ale COPERNICUS, un studiu de referință pivot (studiu prospectiv de supraviețuire cumulativ, randomizat, carvedilol). Cardiovasc JS Afr, 12(1), 57.

Swedberg, K., Bergh, CH, Dickstein, K., și colab. (2000). Efectele moxonidinei, o nouă imidazolină, asupra norepinefrinei plasmatice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. anchetatorii moxonidinei. J Am Coll Cardiol, 35(2), 398-404.

Lader, AS, Xiao, YF, Ishikawa, Y., și colab. (1998). Supraexprimarea cardiacă a Gsalpha îmbunătățește canalele de calciu de tip L printr-o cale independentă de adenilil ciclază. Proc Natl Acad Sci USA, 95(16), 9669-9674.

Sucharov, CC, Mariner, PD, Nunley, KR și colab. (2006). O cale dependentă de receptorul beta1-adrenergic CaM kinaza II mediază inducerea genei fetale a miocitelor cardiace. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291(3), H1299-H1308.

Yoo, B., Lemaire, A., Mangmool, S., et al. (2009). Receptorii betal-adrenergici stimulează contractilitatea cardiacă și activarea CaMKII in vivo și sporesc disfuncția cardiacă în urma infarctului miocardic. Am J Physiol Heart Circ Physiol, în presă.

Tan, FL, Moravec, CS, Li, J., et al. (2002). Amprenta expresiei genelor a insuficienței cardiace umane. Proc Natl Acad Sci USA, 99(17), 11387-11392.

Lowes, BD, Gilbert, EM, Abraham, WT și colab. (2002). Expresia genei miocardice în cardiomiopatia dilatată tratată cu agenți beta-blocant. N Engl J Med, 346(18], 1357-1365.

Bohm, M., Reiger, B., Schwinger, RH, şi colab. (1994). Concentrațiile de AMPc, activitatea protein kinazei dependentă de AMPc și fosfolamban în miocardul nedefectuos și nefuncțional. Cardiovasc Res, 28(11), 1713-1719.

Ahlquist, R. (1948). Un studiu al receptorilor adrenotropi. Am J Physiol, 153, 586-600.

Dunn, R., McCoy, J., Simsek, M., şi colab. (1981). Gena bacteriorhodopsinei. Proc Natl Acad Sci USA, 78(11), 6744-6748.

Dixon, RA, Kobilka, BK, Strader, DJ și colab. (1986). Clonarea genei și ADNc pentru receptorul beta-adrenergic de mamifer și omologie cu rodopsina. Nature, 321(6065), 75-79.

Frielle, T., Collins, S., Daniel, KW, et al. (1987). Clonarea cADN-ului pentru receptorul beta 1-adrenergic uman. Proc Natl Acad Sci USA, 84(22), 7920-7924.

Cotecchia, S., Schwinn, DA, Randall, RR, et al. (1988). Clonarea moleculară și expresia ADNc-ului pentru receptorul alfa 1-adrenergic de hamster. Proc Natl Acad Sci USA, 85(19), 7159-7163.

Rohde, S., Sabri, A., Kamasamudran, R., et al. (2000). Subtipul alfa (1)-adrenoceptor și dependența de izoforma protein kinazei C a acțiunilor norepinefrinei în cardiomiocite. J Mol Cell Cardiol, 32(7), 1193-1209.

Bowman, JC, Steinberg, SF, Jiang, T., și colab. (1997). Exprimarea proteinei kinazei Cb în inimă provoacă hipertrofie la șoarecii adulți și moarte subită la nou-născuți. J Clin Invest, 100, 2189-2195.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AM și colab. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor (beta)1- și (alfa)2c-adrenergici și riscul de insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 347(15), 1135-1142.

Bristow, M., & Green, RD (1970). Un studiu cantitativ al receptorilor beta-adrenergici din atriile de iepure. Eur J Pharmacol, 12(1), 120-123.

Lands, AM, Arnold, A., McAuliff, P., et al. (1967). Diferențierea sistemelor receptorilor activate de amine simpatomimetice. Nature, 214, 597-598.

Emorine, LJ, Marullo, S., Briend-Sutren, MM, et al. (1989). Caracterizarea moleculară a receptorului beta 3-adrenergic uman. Science, 245(4922), 1118-1121.

Bristol, MR (1984). Reglarea scăderii receptorilor beta-adrenergici miocardici în insuficiența cardiacă. Int J Cardiol, 5(5), 648-652.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Umans, V., et al. (1986). Subpopulații de receptori beta 1 și beta 2-adrenergici în miocardul ventricular uman nedefectuos și nefuncțional: cuplarea ambelor subtipuri de receptori la contracția musculară și reglarea selectivă a receptorilor beta 1 în insuficiența cardiacă. Circ Res, 59(3), 297-309.

Bristow, MR, Hershberger, RE, Port, JD și colab. (1989). Stimularea adenilat-ciclazei mediată de receptorii beta 1 și beta 2-adrenergici în miocardul ventricular uman nedefectuos și nefuncțional. Mol Pharmacol, 35(3), 295-303.

Bristow, MR, Feldman, AM, Adams, KF, Jr., și colab. (2003). Beta-blocadă selectivă versus neselectivă pentru terapia insuficienței cardiace: există lecții de învățat din studiul COMET? J Card Fail, 9(6), 444-453.

Bristow, M., Durham, C., Klien, J., și colab. (1991). Reglarea în jos a receptorilor b-adrenergici și a receptorului ARNm în celulele cardiace expuse cronic la norepinefrină. Clin Res, 39, 256A.

Bohm, M. și Lohse, MJ (1994). Cuantificarea beta-adrenoceptorilor și beta-adrenoceptor kinazei pe nivelurile de proteine și ARNm în insuficiența cardiacă. Eur Heart J, 15 (Suppl. D), 30-34.

Feldman, AM, Cates, AE, Veazey, WB și colab. (1988). Creșterea substratului de toxină pertussis cu 40.000 de moli în greutate (proteina G) în inima umană defectuoasă. J Clin Invest, 82(1), 189-197.

Bristow, MR și Feldman, AM (1992). Modificări ale sistemului receptor-G protein-adenilil ciclază în insuficiența cardiacă de la diferite tipuri de boli ale mușchiului cardiac. Basic Res Cardiol, 87 (Suppl 1), 15-35.

Benovic, JL, Strasser RH, Caron, MG și colab. (1986). Kinaza receptorului beta-adrenergic: identificarea unei noi proteine kinaze care fosforilează forma agonistă a receptorului. Proc Natl Acad Sci USA, 83(9), 2797-2801.

Bristow, MR, Hershberger, RE, Port, JD și colab. (1990). Căile beta-adrenergice în miocardul ventricular uman care nu eșuează și eșuează. Circulație, 82(Suppl 2), I12-I25.

Colucci, WS (1989). Observații privind administrarea intracoronară a milrinonei și dobutaminei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 63(2), 17A-22A.

Pitcher, JA, Freedman, NJ și Lefkowitz, RJ (1998). kinazele receptorilor cuplate cu proteina G. Annu Rev Biochem, 67, 653-692.

Hu, LA, Chen, W., Premont, RT, și colab. (2002). Receptorul kinaza 5 cuplată cu proteina G reglează asocierea receptorului beta 1-adrenergic cu PSD-95. J Biol Chem, 277(2), 1607-1613.

Noma, T., Lemaire, A., Naga Prasad, SV, et al. (2007). Transactivarea receptorului beta1-adrenergic mediată de beta-arrestină a EGFR conferă cardioprotecție. J Clin Invest, 117(9), 2445-2558.

Tilley, DG, Kim, IM, Patel, PA, et al. (2009). Beta-arrestina mediază interacțiunea receptorului beta1-adrenergic-receptor factor de creștere epidermic și semnalizarea în aval. J Biol Chem, 284(30), 20375-20386.

Hausdorff, W., Caron, M., & Lefkowitz, R. (1990). Oprirea semnalului: desensibilizarea funcției receptorului b-adrenergic. FASEB J, 4, 2881-2889.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă în inimile care suferă. Cell, 101(4), 365-376.

Marks, AR, Marx, SO și Reiken, S. (2002). Reglarea receptorilor de rianodină prin complexe macromoleculare: un rol nou pentru fermoarele leucină/izoleucină. Trends Cardio- vasc Med, 12(4), 166-170.

Reiken, S., Gaburjakova, M., Guatimosim, S., et al. (2002). Protein kinaza O fosforilare a canalului cardiac de eliberare a calciului (receptorul de rianodină) în inimile normale și în deficiență. Rolul fosfatazelor și răspunsul la izoproterenol. J Biol Chem, 278(1), 444-453.

Wehrens, XH, Lehnart, SE, Reiken, SR și colab. (2004). Fosforilarea protein kinazei II dependentă de Ca2+/calmodulină reglează receptorul cardiac de rianodină. Circ Res, 94(6), e61-e70.

Yang, D., Zhu, WZ, Xiao, B., și colab. (2007). Fosforilarea dependentă de Ca2+/calmodulin kinaza II a receptorilor de rianodină suprimă scânteile de Ca2+ și undele de Ca2+ în miocitele cardiace. Circ Res, 100(3), 399-407.

Ling, H., Zhang, T., Pereira, L., și colab. (2009). Cerința pentru kinaza II dependentă de Ca2+/calmodulină în tranziția de la hipertrofia cardiacă indusă de supraîncărcare de presiune la insuficiența cardiacă la șoareci. J Clin Invest, 119(5), 1230-1240.

Schwinger, RH, Munch, G., Bolck, B., şi colab. (1999). Sensibilitate redusă la Ca(2+) a SERCA 2a în miocardul uman eșuat din cauza fosforilării reduse a fosfolambanului serin-16. J Mol Cell Cardiol, 31(3), 479-491.

El-Armouche, A., Bednorz, A., Pamminger, T., et al. (2006). Rolul calcineurinei și proteinei fosfatazei-2A în reglarea inhibitorului fosfatazei-1 în miocitele cardiace. Biochem Biophys Res Commun, 346(3), 700-706.

El-Armouche, A., Gocht, F., Jaeckel, E., et al. (2007). Stimularea beta-adrenergică pe termen lung duce la reglarea în jos a inhibitorului proteinei fosfatazei-1 în inimă. Eur J Heart Fail, 9(11), 1077-1080.

Nicolaou, P., Hajjar, RJ, & Kranias, EG (2009). Rolul inhibitorului proteinei fosfatazei-1-1 în fiziologia și patofiziologia cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 47(3), 365-371.

Koss, KL și Kranias, EG (1996). Fosfolamban: un regulator proeminent al contractilității miocardice. Circ Res, 79(6), 1059-1063.

Marks, AR (2001). Receptorii de rianodină/canale de eliberare de calciu în insuficiența cardiacă și moartea subită cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 33(4), 615-624.

Communal, C., Colucci, WS, Remondino, A., et al. (2002). Modularea reciprocă a protein kinazelor activate de mitogen și a protein kinazei fosfatazei 1 și 2 activate de mitogen în miocardul uman defect. J Card Fail, 8(2), 86-92.

Communal, C., Singh, K., & Colucci, W. (1998). Proteina Gi protejează miocitele ventriculare de șobolan adulți, de apoptoza stimulată de receptorii b-adrenergici in vitro. Circulație, 98(17), I-742.

Chesley, A., Lundberg, MS, Asai, T., şi colab. (2000). Receptorul (beta)2-adrenergic furnizează un semnal antiapoptotic miocitelor cardiace prin cuplarea dependentă de gi la fosfatidilinozitol 3'-kinaza. Circ Res, 87(12), 1172-1179.

Zhu, WZ, Wang, SQ, Chakir, K., și colab. (2003). Legătura stimulării (beta)1-adrenergice cu moartea apoptotică a celulelor cardiace prin activarea independentă de protein kinaza A a Ca2+/calmodulin kinazei II. J Clin Invest, 111(5), 617-625.

Kirchhefer, U., Schmitz, W., Scholz, H., şi colab. (1999). Activitatea protein kinazei dependente de cAMP și a proteinei kinazei dependente de Ca 2+/calmodulină în inimile umane în deficiență și fără eșec. Cardiovasc Res, 42(1), 254-261.

Calalb, MB, McKinsey, TA, Newkirk, S., și colab. (2009). Creşterea exportului nuclear dependent de fosforilare de histon deacetilaze de clasă II în inima umană defectuoasă. Clin Transl Sci, în presă.

Morris, AJ și Malbon, CC (1999). Reglarea fiziologică a semnalizării legate de proteina G. Physiol Rev, 79(4), 1373-1430.

Defer, N., Best-Belpomme, M., & Hanoune, J. (2000). Specificitatea tisulară și relevanța fiziologică a diferitelor izoforme de adenilil ciclază. Am J Physiol, 279(3), F400-F416.

Colledge, M., & Scott, JD (1999). AKAP: de la structură la funcție. Trends Cell Biol, 9(6), 216-221.

Fraser, ID, Cong, M., Kim, J., şi colab. (2000). Asamblarea unui complex de receptori adrenergici-proteina de ancorare a kinazei A-beta(2) facilitează fosforilarea receptorului și semnalizarea. Curr Biol, 10(7), 409-412.

Gao, T., Yatani, A., Dell'Acqua, ML, et al. (1997). Reglarea dependentă de cAMP a canalelor cardiace de Ca2+ de tip L necesită țintirea pe membrană a PKA și fosforilarea subunităților canalului. Neuron, 19(1), 185-196.

Gardner, LA, Naren, AP și Bahouth, SW (2007). Asamblarea unei schele protein kinazei dependente de SAP97-AKAP79-cAMP la motivul PSD-95/DLG/ZO1 de tip 1 al receptorului beta(1)-adrenergic uman generează un receptozom implicat în reciclarea receptorului și conectarea în rețea. J Biol Chem, 282(7), 5085-5099.

Benovic, JL, Pike, LJ, Cerione, RA și colab. (1985). Fosforilarea receptorului beta-adrenergic la mamifer de către protein kinază dependentă de AMP ciclic. Reglarea ratei de fosforilare și defosforilare a receptorului prin ocuparea agonistului și efectele asupra cuplării receptorului la proteina de reglare a nucleotidelor guaninei stimulatoare. J Biol Chem, 260(11), 7094-7101.

Taigen, T., De Windt, LJ, Lim, HW, și colab. (2000). Inhibarea țintită a calcineurinei previne hipertrofia cardiomiocitelor indusă de agonist. Proc Natl Acad Sci USA, 97(3), 1196-1201.

Zhang, R., Khoo, MS, Wu, Y., și colab. (2005). Inhibarea calmodulin kinazei II protejează împotriva bolilor cardiace structurale. Nat Med, 11(4), 409-417.

Maier, LS, Bers, DM și Brown, JH (2007). Calmodulină și Ca2+/calmodulin kinaze în inimă—fiziologie și fiziopatologie. Cardiovasc Res, 73(4), 629-630.

Bristow, MR, Anderson, FL, Port, JD, și colab. (1991). Diferențele în mecanismele neuroefectoare beta-adrenergice în cardiomiopatia dilatativă ischemică versus idiopatică. Circulation, 84(3), 1024-1039.

Zaccolo, M., & Pozzan, T. (2002). Microdomenii discrete cu concentrație mare de cAMP în miocite cardiace neonatale de șobolan stimulate. Science, 295(5560), 1711-1715.

Richter, W., Day, P., Agrawal, R., et al. (2008). Semnalizarea de la receptorii beta1- și beta2-adrenergici este definită de interacțiuni diferențiate cu PDE4. EMBO J, 27(2), 384-393.

Nikolaev, VO, Bunemann, M., Schmitteckert, E., și colab. (2006). Imagistica AMP ciclică în miocite cardiace adulte dezvăluie o semnalizare mediată de receptorul beta2-adrenergic de anvergură, dar limitată local. Circ Res, 99(10), 1084-1091.

Steinberg, SF (1999). Baza moleculară pentru acțiunile distincte ale subtipului receptorului beta-adrenergic în cardiomiocite. Circ Res, 85(11), 1101-1111.

Daaka, Y., Luttrell, LM și Lefkowitz, RJ (1997). Comutarea cuplării receptorului beta2-adrenergic la diferite proteine G prin protein kinaza A. Nature, 390(6655), 88-91.

Bohm, M., Gierschik, P., Jakobs, KH, și colab. (1990). Creșterea Gi alfa în inimile umane cu cardiomiopatie dilatată, dar nu ischemică. Circulation, 82(4), 1249-1265.

Hall, RA și Lefkowitz, RJ (2002). Reglarea semnalizării receptorului cuplat cu proteina G de către proteinele de schelă. Circ Res, 91(8), 672-680.

Shcherbakova, OG, Hurt, CM, Xiang, Y., și colab. (2007). Organizarea compartimentelor de semnalizare a receptorilor beta-adrenergici prin inervația simpatică a miocitelor cardiace. J Cell Biol, 176(4), 521-533.

Hu, LA, Tang, Y., Miller, WE, și colab. (2000). Asocierea receptorilor beta 1-adrenergici cu PSD-95. Inhibarea internalizării receptorilor și facilitarea interacțiunii receptorilor beta 1-adrenergici cu receptorii N-metil-D-aspartat. J Biol Chem, 275(49), 38659-38666.

Tang, Y., Hu, LA, Miller, WE, și colab. (1999). Identificarea endofilinelor (SH3p4/p8/p13) ca noi parteneri de legare pentru receptorul beta1-adrenergic. Proc Natl Acad Sci USA, 96(22), 12559-12564.

Xiang, Y., Devic, E. și Kobilka, B. (2002). Motivul de legare PDZ al receptorului adrenergic beta 1 modulează traficul și semnalizarea receptorilor în miocitele cardiace. J Biol Chem, 277(37), 33783-33790.

Cao, TT, Deacon, HW, Reczek, D., și colab. (1999). O interacțiune cu domeniul PDZ reglată de kinază controlează sortarea endocitară a receptorului beta2-adrenergic. Nature, 401(6750), 286-290.

Hall, RA, Premont, RT, Chow, CW, et al. (1998). Receptorul beta2-adrenergic interacționează cu factorul regulator al schimbătorului Na+/H+ pentru a controla schimbul Na+/H+. Nature, 392(6676), 626-630.

Crackower, MA, Oudit, GY, Kozieradzki, I., et al. (2002). Reglarea contractilității miocardice și a dimensiunii celulelor prin căi distincte de semnalizare PI3K-PTEN. Cell, 110(6), 737-749.

Pitcher, JA, Touhara, K., Payne, ES, et al. (1995). Asocierea membranară mediată de domeniul omologiei Pleckstrinei și activarea kinazei receptorului beta-adrenergic necesită interacțiunea coordonată cu subunitățile G beta gamma și lipide. J Biol Chem, 270(20), 11707-11710.

Rybin, VO, Xu, X., Lisanti, MP, et al. (2000). Direcția diferențială a subtipurilor de receptori beta-adrenergici și a adenilil ciclaza către caveolele cardiomiocitelor. Un mecanism pentru a regla funcțional calea de semnalizare a cAMP. J Biol Chem, 275(52), 41447-41457.

Xiang, Y., Rybin, VO, Steinberg, SF și colab. (2002). Localizarea caveolară dictează semnalizarea fiziologică a receptorilor beta 2-adrenergici din miocitele cardiace neonatale. J Biol Chem, 277(37), 34280-34286.

Patel, PA, Tilley, DG și Rockman, HA (2009). Rolurile fiziologice și cardiace ale beta-arrestinelor. J Mol Cell Cardiol, 46(3), 300-308.

Yan, C., Ding, B., Shishido, T., și colab. (2007). Activarea kinazei 5 reglate de semnal extracelular reduce apoptoza și disfuncția cardiacă prin inhibarea unei bucle de feedback precoce a fosfodiesterazei 3A/cAMP inductibil. Circ Res, 100(4), 510-509.

Kiely, J., Hadcock, JR, Bahouth, SW, și colab. (1994). Glucocorticoizii reglează în jos expresia receptorului beta 1-adrenergic prin suprimarea transcripției genei receptorului. Biochem J, 302 (pt 2), 397-403.

Bahouth, SW, Cui, X., Beauchamp, MJ, și colab. (1997). Hormonul tiroidian induce transcripția genei receptorului beta1-adrenergic printr-o repetare directă separată de cinci nucleotide. J Mol Cell Cardiol, 29(12), 3223-3237.

Cornett, LE, Hiller, FC, Jacobi, SE, et al. (1998). Identificarea unui element de răspuns la glucocorticoid în gena receptorului beta2-adrenergic de șobolan. Mol Pharmacol, 54(6), 1016-1023.

Bristow, M., Minobe, W., Raynolds, M., et al. (1993). Reducerea abundenței de ARN mesager al receptorului b1 în inima umană defectuoasă. J Clin Invest, 92, 2737-2745.

Mitchusson, KD, Blaxall, BC, Pende, A., et al. (1998). Destabilizarea mediată de agonist a ARNm a receptorului beta1-adrenergic uman: rolul regiunii traduse 3' netraduse. Biochem Biophys Res Commun, 252(2), 357-362.

Headley, VV, Tanveer, R., Greene, SM și colab. (2004). Reglarea reciprocă a stabilității ARNm a receptorului beta-adrenergic prin activarea și inhibarea proteinei kinazei activate cu mitogen. Mol Cell Biochem, 258(1-2), 109-119.

DeMaria, CT, & Brewer, G. (1996). Afinitatea de legare a AUF1 la elementele bogate în A+U se corelează cu degradarea rapidă a ARNm. J Biol Chem, 271(21), 12179-12184.

Pende, A., Tremmel, KD, DeMaria, CT, et al. (1996). Reglarea proteinei de legare a ARNm AUF1 prin activarea căii de transducție a semnalului receptorului beta-adrenergic. J Biol Chem, 271(14), 8493-8501.

Ma, WJ, Cheng, S., Campbell, C., şi colab. (1996). Clonarea și caracterizarea HuR, o proteină asemănătoare elav exprimată în mod omniprezent. J Biol Chem, 271, 8144-8151.

Gherzi, R., Trabucchi, M., Ponassi, M., et al. (2006). Proteina de legare a ARN KSRP promovează degradarea ARNm de beta-catenină și este inactivată de semnalizarea PI3K-AKT. PLoS Biol, 5(1), e5.

Lai, WS, Carballo, E., Strum, JR, et al. (1999). Dovezi că tristetraprolina se leagă de elemente bogate în AU și promovează deadenilarea și destabilizarea ARNm alfa factorului de necroză tumorală. Mol Cell Biol, 19(6), 4311-4323.

Taylor, GA, Carballo, E., Lee, DM, et al. (1996). Un rol patogenetic pentru TNF alfa în sindromul de cașexie, artrită și autoimunitate care rezultă din deficiența de tristetraprolină (TTP). Imunitatea, 4(5), 445-454.

Milano, CA, Allen, LF, Rockman, HA, et al. (1994). Funcția miocardică îmbunătățită la șoarecii transgenici care supraexprimă receptorul beta 2-adrenergic. Science, 264(5158), 582-586.

Liggett, SB, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (2000). Consecințele timpurii și întârziate ale supraexprimării receptorului beta(2)-adrenergic în inimile șoarecilor: rol critic pentru nivelul de expresie. Circulation, 101(14), 1707-1714.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., şi colab. (1999). Hipertrofie progresivă și insuficiență cardiacă la șoarecii transgenici cu receptori beta1-adrenergici. Proc Natl Acad Sci USA, 96(12), 7059-7064.

Bisognano, JD, Weinberger, HD, Bohlmeyer, TJ și colab. (2000). Supraexprimarea miocardică a receptorului beta(1)-adrenergic uman la șoarecii transgenici. J Mol Cell Cardiol, 32(5), 817-830.

Antos, CL, Frey, N., Marx, SO, et al. (2001). Cardiomiopatie dilatată și moarte subită care rezultă din activarea constitutivă a proteinei kinazei A. Circ Res, 89(11), 997-1004.

Mialet Perez, J., Rathz, DA, Petrashevskaya, NN, et al. (2003). Polimorfismele receptorilor beta 1-adrenergici conferă funcție diferențială și predispoziție la insuficiență cardiacă. Nat Med, 9(10), 1300-1305.

Akhter, SA, Milano, CA, Shotwell, KF, et al. (1997). Șoareci transgenici cu supraexpresie cardiacă a receptorilor alfa1p-adrenergici. Reglarea mediată de receptorul alfa1-adrenergic in vivo a semnalizării p-adrenergice. J Biol Chem, 272(34), 21253-21259.

Milano, CA, Dolber, PC, Rockman, HA, et al. (1994). Expresia miocardică a unui receptor alfa 1p-adrenergic constitutiv activ la șoarecii transgenici induce hipertrofia cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 91(21), 10109-10113.

Lin, F., Owens, WA, Chen, S., și colab. (2001). Supraexprimarea receptorului adrenergic (alfa)1A țintit induce contractilitate cardiacă îmbunătățită, dar nu și hipertrofie. Circ Res, 89(4), 343-350.

Iaccarino, G., Keys, JR, Rapacciuolo, A., et al. (2001). Reglarea exprimării beta-ARK1 miocardice în hipertrofia cardiacă indusă de catecolamine la șoarecii transgenici care supraexprimă receptorii alfa1p-adrenergici. J Am Coll Cardiol, 38(2), 534-540.

Gaudin, C., Ishikawa, Y., Wight, DC, și colab. (1995). Supraexprimarea proteinei Gs alfa în inimile șoarecilor transgenici. J Clin Invest, 95(4), 1676-1683.

Asai, K., Yang, GP, Geng, YJ, și colab. (1999). Blocarea receptorului beta-adrenergic oprește deteriorarea miocitelor și păstrează funcția cardiacă la șoarecele transgenic G(s alfa). J Clin Invest, 104(5), 551-558.

D'Angelo, DD, Sakata, Y., Lorenz, JN, et al. (1997). Supraexpresia transgenică Galphaq induce insuficiență contractilă cardiacă la șoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 94(15), 8121-8126.

Dorn, GW, II, Tepe, NM, Wu, G., și colab. (2000). Mecanisme de afectare a semnalizării receptorilor beta-adrenergici în hipertrofia cardiacă mediată de G(alfaq) și disfuncția ventriculară. Mol Pharmacol, 57(2), 278-287.

Redfern, CH, Degtyarev, MY, Kwa, AT și colab. (2000). Expresia condiționată a unui receptor cuplat Gi determină întârzierea conducerii ventriculare și o cardiomiopatie letală. Proc Natl Acad Sci USA, 97(9), 4826-4831.

DeGeorge, BR, Jr., Gao, E., Boucher, M., şi colab. (2008). Inhibarea direcționată a semnalizării cardiomiocitelor Gi crește susceptibilitatea la moartea celulelor apoptotice ca răspuns la stresul ischemic. Circulation, 117(11), 1378-1387.

Gao, MH, Lai, NC, Roth, DM, et al. (1999). Adenililciclaza crește capacitatea de răspuns la stimularea catecolaminei la șoarecii transgenici. Circulation, 99(12), 1618-1622.

Small, KM, McGraw, DW și Liggett, SB (2003). Farmacologia și fiziologia polimorfismelor receptorilor adrenergici umani. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 43, 381-411.

Dorn, GW și Liggett, SB (2009). Mecanisme ale efectelor farmacogenomice ale variației genetice a rețelei adrenergice cardiace în insuficiența cardiacă. Mol Pharmacol, mol.109.056572.

Liggett, SB (2000). Farmacogenetica receptorilor beta-1- și beta-2-adrenergici. Pharmacology, 61(3), 167-173.

Small, KM, Mialet-Perez, J., & Liggett, SB (2008). Variația genetică în cadrul genei receptorului beta1-adrenergic are ca rezultat fenotipuri de expresie specifice haplotipului. J Cardiovasc Pharmacol, 51(1), 106-110.

Small, KM, Mialet-Perez, J., Seman, CA, et al. (2004). Polimorfisme ale receptorilor adrenergici alfa2C presinaptici cardiaci: variabilitate intragenică diversă cu efecte funcționale specifice haplotipului. Proc Natl Acad Sci USA, 101(35), 13020-10325.

Rathz, DA, Brown, KM, Kramer, LA, și colab. (2002). Polimorfismele aminoacizilor 49 ale receptorului beta1-adrenergic uman afectează traficul promovat de agoniști. J Cardiovasc Pharmacol, 39(2), 155-160.

Mason, DA, Moore, JD, Green, SA, et al. (1999). Un polimorfism de câștig de funcție într-un domeniu de cuplare a proteinei G al receptorului beta1-adrenergic uman. J Biol Chem, 274(18), 12670-12674.

Moore, JD, Mason, DA, Green, SA, et al. (1999). Diferențele rasiale în frecvențele polimorfismelor receptorilor beta(1)-adrenergici cardiaci: analiza c145A>G și c1165G>. C. Hum Mutat (serial online), 14(3), 271.

Chen, L., Meyers, D., Javorsky, G., și colab. (2007). Receptorii Arg389Gly-beta1-adrenergici determină îmbunătățirea funcției sistolice ventriculare stângi la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică cu insuficiență cardiacă după tratamentul cronic cu carvedilol. Pharmacogenet Genomics, 17(11), 941-949.

Sehnert, AJ, Daniels, SE, Elashoff, M., et al. (2008). Lipsa asocierii dintre genotipurile receptorilor adrenergici și supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu carvedilol sau metoprolol. J Am Coll Cardiol, 52(8), 644-651.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism într-un motiv conservat al receptorului beta(1)-adrenergic modifică funcția cardiacă și răspunsul beta-blocant în insuficiența cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103(30), 11288-11293.

Liggett, SB, Wagoner, LE, Craft, LL și colab. (1998). Polimorfismul receptorului Ile164 beta2-adrenergic afectează negativ rezultatul insuficienței cardiace congestive. J Clin Invest, 102(8), 1534-1539.

Turki, J., Lorenz, JN, Green, SA, et al. (1996). Defecte de semnalizare miocardică și funcția cardiacă afectată a unui polimorfism al receptorului beta 2-adrenergic uman exprimat la șoarecii transgenici. Proc Natl Acad Sci USA, 93(19), 10483-10488.

Wagoner, LE, Craft, LL, Singh, B., et al. (2000). Polimorfismele receptorului beta(2)-adrenergic determină capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circ Res, 86(8), 834-840.

Liggett, SB, Cresci, S., Kelly, RJ, et al. (2008). Un polimorfism GRK5 care inhibă semnalizarea receptorului beta-adrenergic este protector în insuficiența cardiacă (vezi comentariul). Nat Med, 14(5), 510-517.

Cresci, S., Reagan, JK, Cappora, TP, et al. (2009). Modificatori clinici și genetici ai supraviețuirii pe termen lung în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 54, 432-444.

Schonberger, J., & Seidman, CE (2001). Multe drumuri duc la o inimă frântă: genetica cardiomiopatiei dilatative. Am J Hum Genet, 69(2), 249-260.

CAPITOLUL 11

Activarea mediatorilor inflamatori în insuficiența cardiacă

Douglas L. Mann

Deși clinicienii au recunoscut importanța patofiziologică a mediatorilor inflamatori în inimă încă din 16691, recunoașterea formală că mediatorii inflamatori au fost activați în cazul insuficienței cardiace nu a mai avut loc timp de alte trei secole. De la descrierea sentinelă a citokinelor inflamatorii la pacienții cu insuficiență cardiacă în 1990,2 a existat un interes din ce în ce mai mare pentru rolul pe care aceste molecule îl joacă în reglarea structurii și funcției cardiace, în special în ceea ce privește rolul lor potențial în progresia bolii în insuficiența cardiacă. În consecință, în capitolul de față vom rezuma creșterea recentă a cunoștințelor care a avut loc în acest domeniu, cu un accent deosebit pe rolul potențial pe care citokinele proinflamatorii îl joacă ca mediatori ai progresiei bolii în inima umană în deficiență. De asemenea, vom rezuma rezultatele studiilor clinice care au folosit strategii antiinflamatorii la pacienții cu insuficiență cardiacă.

BIOLOGIA CITOKINELOR PROINFLAMATOARE SI RECEPTORII LOR

Citokinele sunt molecule de proteine cu greutate moleculară relativ mică (în general 15 până la 30 kDa) care sunt secretate de celule ca răspuns la o varietate de stimuli inductori diferiți. În timp ce „citokinele proinflamatorii" s-au considerat în mod tradițional a fi produse de sistemul imunitar, una dintre cele mai recente observații interesante este că practic toate tipurile de celule nucleate din miocard, inclusiv miocitele cardiace în sine, sunt capabile să sintetizeze un portofoliu de citokine proinflamatorii ca răspuns la diferite forme de leziuni cardiace Box (11-1). Astfel, din punct de vedere conceptual, aceste molecule ar trebui privite ca proteine care sunt produse local în interiorul miocardului de către „cardiocite" (adică, celulele care locuiesc în miocard), ca răspuns la una sau mai multe forme diferite de stres ambiental. În secțiunea care urmează, vom trece în revistă proprietățile biologice ale mai multor citokine proinflamatorii importante, inclusiv membrii familiei factorului de necroză tumorală (TNF) (inclusiv membrul recent descris TWEAK), 3 membri ai familiei IL-1 (inclusiv membrii recent descriși IL-18 și IL-334-5) și familia IL-6 de citokine.

Superfamilie factorului de necroză tumorală (TNF).

Factorul de necroză tumorală. Deși TNF a fost definit inițial prin activitatea sa antitumorală in vitro și in vivo, TNF este acum recunoscut ca o citokină cu capacități biologice pleiotrope. Pe lângă efectele sale citostatice și citotoxice asupra anumitor celule tumorale, influențează creșterea, diferențierea și/sau funcționarea practic fiecărui tip de celule investigate, inclusiv miocite cardiace.6 În majoritatea tipurilor de celule studiate, TNF este sintetizat inițial ca o proteină transmembranară neglicozilata de aproximativ 25 kDa. Un fragment de 17 kDa este scindat proteolitic din membrana plasmatică a celulei de o enzimă legată de membrană numită „TACE" (TNF-a convertază [ADAM17]) pentru a produce „forma secretată", care circulă ca un homotrimer TNF stabil de 51 kDa (Figura 11-1).

Efectele TNF sunt inițiate prin legarea la o afinitate mai mică (Kd = 2 - 10 x 10-10) 55-kDa „receptor de tip 1" (numit și TNFR1) și/sau o afinitate mai mare (Kd = 2 - 10 x 10-11) 75-kDa „receptor de tip 2" (așa numit TNFR2); semnalizarea intracelulară are loc ca rezultat al oligomerizării receptorilor indusă de TNF. Atât TNFR1, cât și TNFR2 împărtășesc omologie în domeniile lor extracelulare, care conțin fiecare un motiv caracteristic de consens de cisteină repetat. În contrast, domeniile intracelulare ale TNFR1 și TNFR2 diferă, sugerând că fiecare receptor are moduri distincte de semnalizare și funcție celulară (vezi Figura 11-1).

CASETA 11-1 Afecțiuni fiziopatologice cardiace asociate cu activarea mediatorilor inflamatori

Miocardită virală acută

Respingerea alogrefei cardiace

Infarctul miocardic

Angina instabilă

Leziuni de reperfuzie miocardică

Cardiomiopatie hipertrofică*

Insuficienţă cardiacă*

Bypass cardiopulmonar*

deficit de magneziu*

Suprasarcină de presiune*

*Indica afectiuni care nu sunt asociate in mod traditional cu inflamatia mediata imunologic.

se observă angiogeneză, iar în miocardul neischemic îndepărtat de zona infarctului.12 Studii recente au sugerat că nivelurile circulante crescute susținute de TWEAK, induse prin supraexpresia transgenică sau mediată de adenoviral a TWEAK solubil, au fost suficiente pentru a provoca dilatarea VS, fibroza VS, disfuncția VS și disfuncția VS și creșterea mortalității în circulație13. TWEAK sunt crescute la pacienţii cu cardiomiopatie nonischemică în comparație cu pacienții cu cardiomiopatie ischemică și/sau martori normali.13

Receptorul pentru TWEAK, Fn14 (factor de creștere a fibroblastelor inductibil 14), este cel mai mic membru al familiei de receptori TNF. Fn14 este o proteină transmembranară de tip 1 (102 aa) care este exprimată atât constitutiv, cât și într-o manieră inductibilă în multe țesuturi, inclusiv creier, rinichi, ficat și inimă.12 Fn14 este puternic reglată în zona de frontieră a inimii după ligatura LAD. cardiomiocite.12 Fn14 conține motive de secvență în domeniul citoplasmatic care promovează agregarea unei familii de proteine adaptoare numite „TRAF1, 2 și 3” (factor asociat receptorului TNF), care, la rândul lor, activează cascadele de transducție a semnalului intracelular, inclusiv factorul nuclear kB (NF kB) și kinazele mitogenului J și proteina pK activate de mitogen, ER pK, JN și ER.

Superfamilia Interleukinei-1

Interleukina-1 (IL-1). Există trei membri ai familiei genelor IL-1: IL-la, IL-1|3 și antagonistul receptorului IL-1 (IL-1Ra).14 După cum va fi discutat mai târziu, IL-18 și IL-33 sunt membri ai familiei înrudite. IL-1a și IL-1 p sunt agoniști, iar IL-1Ra este un antagonist specific al receptorului. IL-1a și IL-1p sunt sintetizate în celulele de mamifere ca precursori fără secvențe lider. Greutatea moleculară a fiecărui precursor este de 31 kDa. Procesarea IL-1a sau IL-1p la forme „mature” de 17 kDa necesită proteaze celulare intracelulare specifice. În contrast, IL-1Ra are o peptidă semnal și este ușor transportată din celule și apoi este denumită IL-1Ra secretată (sIL-1Ra). IL-1a și IL-1B se leagă ambele de receptorii comuni, ceea ce explică similitudinea efectelor celor două molecule. În cea mai mare parte, IL-1a rămâne intracelular sau este reținută pe membrana celulară și, prin urmare, nu este

detectată în circulație în majoritatea stărilor de boală. Spre deosebire de IL-1a, inactivul sau proforma IL-1B este doar marginal activ. Cu toate acestea, odată ce proforma IL-1B este procesată de o protează intracelulară numită „ICE" (enzimă de conversie a interleukinei), IL-1B matură este secretată rapid din celulă. Acțiunile IL-1a și IL-1B pot fi inhibate competitiv de IL-1Ra, care are un grad ridicat de afinitate pentru receptorul IL-1 de tip 1, dar nu are capacitatea de a activa acest receptor14. Similar cu TNF, IL-1B pare a fi sintetizată.

Domenii bogate în oisteină | Domeniile morții (DD)

Locul de legare a TRAF2

FIGURA 11-1 Prezentare generală a semnalizării TNF. TNF este inițial exprimat ca o transmembrană homotrimerică funcțională de 26 kDa care poate fi scindată de o metaloproteinază numită „TACE" (enzima de conversie a TNF-a [ADAM-17]). Odată ce TNF este scindat, este eliberat în circulație ca o proteină de 17 kDa care se adună ca un homotrimer funcțional de 60 kDa. Funcția TNF este transmisă de doi receptori distincti structural, numiți „receptor 1 al factorului de necroză tumorală" (TNFR1; TNFRSF1A, p55, CD120a) și „receptor al factorului de necroză tumorală 2" (TNFR2, TNFRSF1B, p75, CD120b). TNFR-urile aparțin superfamiliei receptorilor TNF, un grup de glicoproteine transmembranare de tip I care sunt caracterizate printr-un domeniu bogat în cisteină omolog conservat în regiunea lor extracelulară. Ambele TNFR pot fi „vărsate" (clivate) din membrana celulară și sunt reținute în circulație ca receptori „solubili" circulanți (denumite sTNFR1 și, respectiv, sTNFR2). Ambii acești receptori solubili își păstrează capacitatea de a lega ligandul și de a inhiba activitățile biologice ale TNF. Principala diferență structurală dintre TNFR1 și TNFR2 este prezența unui domeniu de moarte (DD) în domeniul citoplasmatic al TNFR1. Legarea TNF permite TRADD (proteina domeniului de moarte asociată receptorului TNF) să interacționeze cu DD. TRADD este un partener esențial al TNFR1 pentru transducția semnalului care recrutează molecula adaptor în aval FADD (domeniul morții asociat cu fas), care inițiază calea caspazei responsabilă de moartea celulelor apoptotice. TRADD poate interacționa direct cu RIP (proteina care interacționează cu receptorul) și TRAF2 (proteina factorului 2 asociată receptorului TNF), care poate activa căile de semnalizare în aval, cum ar fi NF kB, AP-1, kinazele de stres al kinazei N-terminale c-Jun (JNK) și p38MAPK.

în interiorul miocardului ca răspuns la stimuli stresanţi din mediu.15

Lucrările timpurii asupra receptorului IL-1 (IL-1R) au sugerat că a existat un singur receptor; totuși, studiile ulterioare de reticulare au sugerat prezența unui receptor cu afinitate scăzută (80 kDa; IL-1RI) și a unui receptor cu afinitate mai mare (68 kDa, IL-1RII), fiecare codificat de către un singur produs genic. Într-adevăr, IL-1RII acționează ca un

rezervor pentru IL-1 și a fost numit un receptor „decoy". Când IL-1 se leagă de IL-1RI, se formează un complex care recrutează apoi o proteină accesorie,

IL-1R-AcP. Este probabil ca heterodimerizarea domeniilor citosolice ale IL-1 RI și IL-1R-AcP să declanșeze transducția semnalului IL-1. Deși IL-1Ra se poate lega de IL-1R1, nu recrutează IL-1R-AcP la complex și este astfel incapabil de semnalizare. Domeniile extracelulare ale receptorilor de interleukină sau porțiunile „solubile" ale IL-1RI (IL-1sRI) și IL-1RII (IL-1SRII) circulă în sănătate și boală și funcționează ca „tampoane" naturale care sunt capabile să se lege de IL-la, IL-1B sau IL-1Ra.14

Interleukina-18. Interleukina-18 (IL-18) este un membru al superfamiliei IL-1.17 Similar cu IL-1B, IL-18 este sintetizată ca un precursor inactiv și este scindată la forma sa activă de către caspaza-1. Deși IL-18 a fost recunoscută inițial pentru capacitatea sa de a induce interferon-y (IFN-y) și capacitatea sa de a induce răspunsuri T-helper 1 (Th1), ulterior s-a descoperit că IL-18 joacă un rol important în hepatotoxicitatea indusă de LPS, ceea ce a stimulat studiul suplimentar al rolului IL-18 în alte situații. Relevantă pentru prezenta discuție este observația recentă că IL-18 s-a dovedit a fi produsă în inimă în timpul leziunii de reperfuzie de ischemie și endotoxemiei. Studiile in vitro au arătat că IL-18 crește producția de TNF și IL-1B în macrofagele murine și monocite umane și, de asemenea, induce expresia ICAM-1 și VCAM-1 pe celule endoteliale și monocite. disfuncția VS indusă de lipolizaharide la animalele de experiment.4

Receptorul IL-18 (IL-18R) este înrudit cu familia de receptori IL-1 și este compus dintr-o subunitate de legare a ligandului, I-1Rrp1, și o subunitate accesorie, AcPL, ambele împărtășind omologie de secvență cu familia IL-1R.19 Mai mult, căile de transducție a semnalului utilizate de IL-1B și IL-18 sunt similare. În plus, există un al treilea lanț asemănător receptorului, proteina de legare a IL-18 (IL-18BP), care nu are un domeniu transmembranar și, prin urmare, nu semnalează. IL-18BP este produsă constitutiv și este secretată și astfel acționează ca un inhibitor puternic al activității IL-18.

Interleukina-33 (IL-33). După cum sa menționat anterior, IL-33 aparține superfamiliei IL-1. IL-33 a fost identificat într-o căutare a ligandului pentru receptorul ST2 (vezi discuția ulterioară). IL-33 induce celulele T helper, mastocitele, eozinofilele și bazofilele să producă citokine de tip 2. Modul prin care IL-33 își exercită efectul nu a fost pe deplin stabilit, dar probabil acționează similar cu alți membri ai familiei IL-1. Adică, precursorul IL-33 este scindat de caspaze și este apoi eliberat în interstițiu ca o citokină activă, unde stimulează semnalizarea în celulele țintă.20 În inimă, IL-33 este produsă de fibroblastele cardiace ca răspuns la tulpina biomecanică. Studiile in vitro au arătat că IL-33 antagonizează semnificativ angiotensina II și hipertrofia cardiomiocitelor indusă de fenilefrină; în plus, IL-33 recombinant a redus hipertrofia și fibroza și a îmbunătățit supraviețuirea după suprasolicitarea presiunii la șoareci.5 Astfel, IL-33 pare să activeze un program cardioprotector în inimă.

ST2 este receptorul înrudit pentru IL-33. Există patru izoforme ale ST2 (sST2 (solubil), ST2L (legat la membrană), ST2V și ST2LV. Structura generală a ST2L este similară cu structura receptorilor IL-1 de tip I, care constă dintr-un domeniu extracelular din trei motive asemănătoare imunoglobulinei legate, un segment transmembranar și un domeniu interplasmic TIR (domeniu ST2L-like). domeniile transmembranare și citoplasmatice conținute în structura ST2L și include o secvență unică de 9 aminoacizi C-terminal.20 În timp ce ST2L este exprimat constitutiv în principal în celulele hematopoietice, expresia sST2 este în mare măsură inductibilă într-o varietate de tipuri de celule, inclusiv celulele care rezidă în insuficiența cardiacă și insuficiența cardiacă independentă de inimă caracteristicile de bază și NT-proBNP la pacienții cu infarct miocardic de segment ST.21 Căile de semnalizare care sunt în aval de semnalizarea IL-33/ST2 sunt încă neclare, dar pot include fosforilarea

166 kinaza reglată de semnal extracelular (ERK) 1/2, p38 MAPK, JNK și activarea NF-kB. Cu toate acestea, relația I dintre activarea ST2L și NF-kB este o chestiune de dezbatere în curs de desfășurare.20

Interleukina-6 (IL-6)

CH 11 IL-6 este o altă citokină multifuncțională care mediază răspunsurile inflamatorii. Până când IL-6 a fost donată și secvențializată, diversele sale roluri biologice au condus la o varietate de denumiri diferite pentru această moleculă, inclusiv factorul 26K, factorul stimulator al celulelor B 2, factorul de stimulare a hepatocitelor și interferonul h2. secvența în timpul secreției proteinei mature.22 Proteina matură este o glicoproteină de 26 kDa23 cu un număr de situsuri alternative de glicozilare N- și O-legate. IL-6 poate fi detectată în circulație în urma infecției bacteriene gram-negative sau a perfuziei cu TNF și în urma asomării miocardice24 și pare a fi secretată ca răspuns direct la TNF sau IL-1, despre care se crede că induc expresia genei IL-6 prin eliberarea unei proteine de legare nucleară numită „NF-kB”. 400 până la 500, 150 până la 200 și 25 până la 35 kDa în asociere cu proteine de legare care pot include receptorul IL-6 solubil, anticorpi anti-IL-6 și anticorpi anti-sIL-6R și altele. Niveluri ridicate susținute ale diferitelor complexe IL-6 specifice sunt observate în circulația umană la pacienții cu cancer supuși unor regimuri active de imunoterapie anticancer. Cu toate acestea, complexe IL-6 „însoțite” nu au fost încă raportate în insuficiența cardiacă.25 Recent, alte două citokine care utilizează calea de semnalizare gp130 au fost identificate în insuficiența cardiacă: factorul inhibitor de leucemie și cardiotrofina-1.26-27 Cu toate acestea, semnificația funcțională a acestor ultime două citokine în insuficiența cardiacă rămâne necunoscută la momentul scrierii acestei scrieri.

Receptorul uman IL-6 este o glicoproteină cu o masă moleculară de 80 kDa. Spre deosebire de receptorii pentru IL-1 și TNF, domeniul citoplasmatic al IL-6 nu este necesar pentru ca semnalizarea intracelulară să apară. Mai mult, atunci când se leagă de receptorul său, IL-6 este cunoscut că se asociază cu o a doua glicoproteină membranară cu o masă moleculară de 130 kDa (gp130). Astfel, dovezile actuale sugerează că sistemul IL-6R este compus din două

lanțuri funcționale: o proteină de legare a IL-6 de 80 kDa, denumită „IL-6R” și o „proteină de andocare” de 130 kDa, numită „gp130”, care transmite semnalul intracelular. gp130 sunt letale embrionare deoarece inima lor nu se dezvoltă.29 Mai mult, șoarecii transgenici dublu care au fost modificați genetic pentru a supraexprima atât IL-6 cât și IL-6R dezvoltă o hipertrofie concentrică substanțială.28 Astfel, familia de receptori gp130 poate juca un rol important în creșterea și dezvoltarea normală a inimii.

Chemokine

Chemokinele sunt o familie distinctă de citokine care reglează procesele biologice, cum ar fi chemotaxia, turnover-ul colagenului, angiogeneza și apoptoza. Superfamilia de chemokine este împărțită în patru grupe (CXC, CX3C, CC și C) în funcție de poziționarea relativă a primelor două cisteine strâns pereche ale secvenței lor de aminoacizi. Chemokinele își exercită efectele interacționând cu receptorii transmembranari legați de proteina G, denumiți „receptori de chemokine”, care se găsesc pe suprafața celulelor țintă. Un rol major al chemokinelor este recrutarea și activarea unor subpopulații specifice de leucocite care joacă un rol esențial în răspunsul imun și inflamație. În timp ce funcțiile dependente de chemokine sunt esențiale pentru controlul infecției, vindecării rănilor și hematopoiezei, activarea excesivă a chemokinelor poate duce la o inflamație inadecvată care duce la moartea celulelor și leziuni tisulare. Studiile au arătat că nivelurile circulante ale chemokinelor CC sunt crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică și nonischemică, inclusiv proteina chemoatractantă macrofagică-1 (MCP-1), proteina inflamatorie a macrofagelor-1a (MIP-1a) și RANTES (reglată prin activarea celulelor T exprimate și secretate în mod normal). Cele mai ridicate niveluri ale acestor chemokine au fost observate la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA.30 Având în vedere că aceste chemokine pot atrage celulele inflamatorii către inimă, ele pot contribui la progresia bolii în insuficiența cardiacă.

Imunitatea înnăscută

Deși o trecere în revistă completă a imunității înnăscute a inimii depășește scopul propus al acestui capitol, acest subiect va fi revizuit pe scurt aici pentru a fi complet (vă rugăm să consultați referințele 31 și 32 pentru recenzii complete ale subiectului). În mod tradițional, sistemul imunitar a fost împărțit în componente înnăscute și adaptative, fiecare având un rol diferit în a ajuta gazda să se diferențieze de sine de non-sine. Sistemul imunitar înnăscut este activat de o familie de „receptori de recunoaștere a modelelor” care se află într-o varietate de tipuri de celule, inclusiv miocite cardiace. Acești receptori de recunoaștere a modelelor recunosc modele invariante (așa-numitele modele moleculare asociate patogenului) împărtășite de grupuri de microorganisme, dar nu și de țesuturile gazdă. Exemple tipice de modele moleculare asociate patogenilor includ lipopolizaharidele (LPS) ale organismelor gram-negative, acizii teicoici ai organismelor gram-pozitive, glicolipidele micobacterii, mananii de drojdie și ARN-urile dublu catenar ale virusurilor. Aceste modele moleculare asociate patogenilor sunt unice pentru acești agenți patogeni și, în unele cazuri, sunt necesare pentru virulența lor. Astfel, una dintre caracteristicile esențiale ale sistemului imunitar înnăscut este că servește ca un „sistem de avertizare timpurie” care permite gazdei

să se discrimineze cu precizie și rapiditate pe sine de non-sine. Studii recente au arătat că inima posedă un sistem imunitar înnăscut funcțional intact și că sistemul imunitar înnăscut cardiac este activat nespecific ca răspuns la toate formele de leziune miocardică acută, în special în timpul leziunilor de ischemie/reperfuzie (revizuit în Mann33). Miocitele cardiace exprimă cel puțin cinci receptori clasici care aparțin sistemului imunitar înnăscut (așa-numiții receptori de recunoaștere a modelului), inclusiv CD14, receptorul solubil de recunoaștere a modelului pentru lipopolizaharide,34 și receptorii Toll-like -2, 3, 4 și 6 (TLR-2, TLR-3, respectiv TLR-3-64).

După cum se arată în Figura 11-3, A, calea de semnalizare care este utilizată de familia de receptori TLR este foarte omoloagă cu cea a familiei de receptori IL-1 (IL-1R). Atât TLR, cât și IL-1R interacționează cu o proteină adaptor numită „factor de diferențiere mieloid 88" (MyD88) prin intermediul domeniilor lor Toll interleukine receptor (TIR). Când este stimulat, MyD88 recrutează kinaza asociată receptorului IL-1 (IRAK) către receptor. IRAK este apoi activat prin fosforilare și se asociază cu factorul 6 asociat receptorului de necroză tumorală (TRAF6), ducând la activarea NF-kB prin kinaza inductoare AT'-kB clasică (NIK) -> IKK -> cale dependentă de IkBo prezentată în Figura 11-3, B.36 Studii recente din aceasta și alte laboratoare au arătat că reglarea TLR-NF este critică pentru expresia TLR44. IL-1B, IL-6 și NOS2 în inimă în urma stimulării cu lipopolizaharidă (LPS),37-38 și că CD-14 și TLR-4 sunt esențiale pentru disfuncția LV mediată de LPS.39-40 Rolul activării TLR în bolile de inimă nu se limitează la semnalizarea indusă de LPS, în măsura în care TLR4 sunt protejate de TLR4, în afară de TLR4. leziunea ischemie-reperfuzie după reperfuzie.41-42 Mai mult, atât dilatarea cât și mortalitatea VS sunt atenuate la șoarecii knock-out TLR2 și TL4 în urma ligaturii acute a arterei descendente anterioare stângi.43,44 Astfel, literatura existentă sugerează că semnalizarea TLR poate contribui la inflamația miocardică și remodelarea injury cardiacă.

SUPERFAMILIE DE RECEPTOR TOLL-LIKE/IL-LIKE

SEMNALIZARE TLR4

167

Familia asemănătoare receptorului IL-1

Familia receptorilor de taxare

TLR4

TRAMVAI

TRAF6

IRAK1

LPS

HSP-60 Paclitaxel Hialuronan și/sau fragmente de fibronectină

MyD88

TIRAP

CH 11

IL-1R SIGIRR IL-1Rel

IL-1RAcP

IL-18R

IL-18RAcP

ST2

IL-1RRP2

TLR1-12

TIGIRR

Q| domeniul TIR

Motivul imunoglobulinei

Motivul repetat bogat în leucină

Ub (tip K63)

NFkB

AP1

RF5

TAK1 TAB2-

TAB3

KKp

KK«

IKKB

IRAK4

Ub
(tip K48)

Ub (tip K63)

TRAF6 TRIF

KKn

TBK1

IRF3

NFkB

NFkB

RF3

o'

□ **o**

□

p

3

3

p

o

o

D_

O

3

FIGURA 11-3 Superfamilia de receptori de tip Toll/interleukin-1 (IL-1). A, Membrii superfamiliei de receptori de tip Toll/interleukină-1 (IL-1) împărtășesc o secvență Toll/receptor de interleukină-1 (TIR). Domeniul TIR mediază interacțiunea dintre membrii superfamiliei, în special dimerizarea proteinei receptor-receptor, adaptoradaptor și receptor-adaptator. Superfamilia de receptori de tip Toll/IL-1 poate fi subdivizată în continuare în familia de receptori de IL-1, familia de receptori Toll și familia de proteine adaptoare care conține TIR (panoul din stânga). Subfamilia de tip receptor IL-1 împărtășește caracteristica comună a motivelor de imunoglobuline legate în domeniul extracelular. Membrii acestei familii includ receptorul IL-1 de tip I și II (IL-1R1 și IL-1R2), receptorul IL-18 (IL-18R), proteinele lor accesorii IL-1RAcP și IL-18RAcP și ST2 și altele. Membrii subfamiliei receptorilor Toll sunt proteine transmembranare de tip 1 caracterizate prin motive extracelulare de repetare bogate în leucină legate de un domeniu intracelular care conține TIR (panoul din dreapta). Membrul fondator al acestei familii, Toll, a fost identificat în musca fructului și s-a remarcat că este necesar pentru polaritatea dorso-ventrală în timpul dezvoltării embrionare.

B, Calea de semnalizare a receptorului de tip Toll. (Cheie: AP-1, proteina activatoare 1; HSP-60, proteina șoc termic 60; IkB, inhibitor al factorului nuclear kB; IKKa,

inhibitor al factorului nuclear kB kinazei a; IKKft, inhibitor al factorului nuclear kB kinazei-Ş; IKKe, inhibitor al factorului nuclear kB kinazei e; IKKy, inhibitor al factorului nuclear kB kinaza; kinaza asociată cu receptorul 1, IRF3, factor de reglare a interferonului 5, kinaza C-jun, diferențiere a receptorului K-B; proteine 1, proteina de legare a TAK1, TAB3, proteina 2 și 3 de legare a TAK1, kinaza 1-activată de creștere a TIR, receptor TIR4, TIRAP; sora factor 6 asociat receptorului TRAM, moleculă adaptor TRIF, interferon care conține domeniul TIR; Ub, ubiquitin; UB2V1, varianta 1 a enzimei de conjugare a ubiquitinei E2; UBE2N, enzima de conjugare a ubiquitinei E2N (A, Modificat de la Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and roman biomarker. Nat Rev Drug Discov 2008;7:827-840. B, De la Frantz S, Ertl G., Receptorul de boli cardiovasculare în bolile Bauersachs. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2007;4:444-454.)

Motivație pentru studierea mediatorilor inflamatori în insuficiența cardiacă

Interesul pentru înțelegerea rolului mediatorilor inflamatori în insuficiența cardiacă decurge din observația că multe aspecte ale sindromului insuficienței cardiace pot fi explicate prin efectele biologice cunoscute ale citokinelor proinflamatorii (Caseta 11-2). Adică, atunci când sunt exprimate la concentrații suficient de mari, cum ar fi cele observate în insuficiența cardiacă, citokinele sunt suficiente pentru a imita unele aspecte ale așa-numitului fenotip al insuficienței cardiace, inclusiv (dar fără a se limita la) disfuncție progresivă a ventriculului stâng (LV), edem pulmonar, remodelare VS, expresia genei fetale și cardiomiopatia care deține insuficiența cardiacă46. insuficiența cardiacă progresează, cel puțin parțial, ca urmare a efectelor toxice exercitate de cascadele endogene de citokine asupra inimii și a circulației periferice. Se subliniază că ipoteza citokinelor nu implică faptul că citokinele cauzează „insuficiență cardiacă” în sine, ci mai degrabă că supraexprimarea cascadelor de citokine contribuie la progresia bolii a insuficienței cardiace. La fel ca și elaborarea neurohormonilor, elaborarea citokinelor poate reprezenta un mecanism biologic care este responsabil pentru agravarea insuficienței cardiace. Deși efectele dăunătoare ale citokinelor asupra funcției miocardice au primit cea mai mare atenție până în prezent, se subliniază că citokinele pot produce și efecte nocive asupra structurii VS (remodelare) și funcției endoteliale. În consecință, în secțiunea următoare, vom discuta studiile care formează baza științifică pentru studierea rolului mediatorilor proinflamatori în inima în deficiență.

CASETA 11-2 Efectele nocive ale mediatorilor inflamatori în insuficiența cardiacă

Disfuncție ventriculară stângă

Edemul pulmonar la om

Cardiomiopatie la om

Reducerea fluxului sanguin al mușchilor scheletici

Disfuncția endotelială

Anorexie și cașexie

Decuplarea receptorului de la adenil ciclază experimental Activarea programului genelor fetale experimental Apoptoza miocitelor cardiace experimental

Efectele citokinelor asupra funcției ventriculare stângi

Una dintre semnăturile citokinelor proinflamatorii este capacitatea lor de a deprima funcția VS. Observația inițială conform căreia citokinele proinflamatorii sunt capabile să moduleze funcția VS a fost raportată în studii experimentale care au arătat că injecțiile directe de TNF au produs hipotensiune arterială, acidoză metabolică, hemoconcentrație și moarte în câteva minute, mimând astfel răspunsul cardiac/hemodinamic observat în timpul șocului septic indus de endotoxină.47 perfuzie.48 Studiile experimentale la șobolani au arătat că concentrațiile circulante de TNF care se suprapun pe cele observate la pacienții cu insuficiență cardiacă au fost suficiente pentru a produce efecte inotrope negative persistente care sunt detectabile la nivelul miocitului cardiac; Mai mult, efectele inotrope negative ale TNF au fost complet reversibile atunci când perfuzia de TNF a fost oprită.45 Studiile ulterioare la șoareci transgenici cu supraexpresie țintită a TNF în compartimentul cardiac au demonstrat că supraexprimarea țintită a TNF are ca rezultat scăderea performanței de ejecție a VS, care este dependentă de „doza genei" de TNF49-50. efectele inotrope ale TNF au fost rezultatul direct al modificărilor homeostaziei calciului intracelular.51 Tratamentul cu mai mult de 50 U.mL-1 TNF a produs o scădere cu 20% până la 30% a gradului de scurtare celulară (Figura 11-4, A) și o scădere cu 40% a nivelurilor de vârf de calciu intracelular, Figura B.11-4. Mai mult decât atât, studiile cu plasturi cu plasturi întregi au sugerat că scăderea calciului intracelular nu a fost rezultatul modificărilor curentului de calciu din interior sensibil la tensiune, sugerând că modificările induse de TNF în homeostazia calciului intracelular au fost secundare modificărilor în manipularea reticulară sarcoplasmatică a calciului.51

Căi de semnalizare pentru efectele inotrope negative ale mediatorilor inflamatori. În ceea ce privește mecanismele potențiale pentru efectele nocive ale TNF asupra funcției VS, literatura sugerează că TNF modulează funcția miocardică prin cel puțin două căi diferite: adică o cale imediată care se manifestă în câteva minute și este mediată de activarea căii sfingomielinazei neutre52 și o cale întârziată pentru a se dezvolta, care necesită zile, ore și 3 zile nioxidice. s-a sugerat, de asemenea, recent că

TNF și IL-1 produc efecte inotrope negative indirect prin activarea și/sau eliberarea IL-18, care este un membru descris recent al familiei de citokine IL-1.17 Relevant pentru prezenta discuție este observația că blocarea specifică a IL-18 folosind anticorpul neutralizant IL-18 a dus la o scădere a mărimii infarctului provocat de infarctul de șobolan. căile de semnalizare care sunt responsabile pentru efectele inotrope negative induse de IL-18 nu au fost delimitate, este probabil că acestea se vor suprapune pe cele pentru IL-1, având în vedere că complexul receptorului IL-18 utilizează componente ale lanțului de semnalizare IL-1, inclusiv

FIGURA 11-4 Efectul TNF asupra contractilității miocitelor cardiace adulte. A, arată că, în comparație cu celulele martor (bară deschisă), miocitele cardiace tratate cu TNF (barele închise) au dezvoltat o scădere dependentă de concentrație a scurtării celulare. Pretratamentul cu un anticorp neutralizant anti-TNF (bară hașurată) a atenuat complet efectele 200 U/mL TNF asupra scurtării celulelor. Când celulele au fost spălate fără 200 U/mL TNF și lăsate să se recupereze timp de 45 de minute, efectele TNF au fost complet reversibile (bară hașurată). B, Afișează o curbă tipică timp-intensitate pentru luminozitatea fluorescenței în miocite cardiace izolate tratate cu diluant (cercuri deschise) și 200 U/mL tratate cu TNF (triunghiuri închise). După cum se arată, nivelul de vârf al luminozității fluorescenței intracelulare a fost redus în mod izbitor pentru celulele tratate cu 200 U/mL TNF. Inserarea acestei figuri, care ilustrează valorile obținute pentru datele de grup, arată că a existat o scădere cu aproximativ 40% a modificării procentuale a intensității de vârf a luminozității fluorescenței pentru celulele tratate cu TNF. Luate împreună, panourile A și B sugerează că TNF produce efecte inotrope negative în miocite cardiace izolate prin producerea unei modificări a homeostaziei calciului intracelular. (Reprodus cu permisiunea de la Yokoyama T, Vaca L, Rossen RD, et al. Baza celulară pentru efectele inotrope negative ale factorului de necroză tumorală-alfa în inima mamiferelor adulte. J Clin Invest 1993;92:2303-2312.)

kinaza de activare a IL-1R (IRAK) și factorul 0 asociat receptorului TNF (TRAF-0).17

Mecanism pentru efectele inotrope negative întârziate ale citokinelor. Observația că citokinele proinflamatorii cresc expresia oxidului de azot (NO) prin transcripția crescută a sintetazei de oxid nitric55 și că atât formele inductibile (NOS2) cât și cele constitutive (NOS3) ale NOS sunt exprimate în miocitele cardiace de șobolan53,50 și în țesutul miocardic uman57, sugerează că NO combinat cu funcția miocardică deprimată503 sugerează suficientă observație503, că NOS/NO au fost responsabile pentru efectele inotrope negative ale citokinelor. Cu titlu de revizuire, NOS1 și NOS3 sunt dependente de calciu/calmodulină și eliberează NO pentru perioade scurte de timp ca răspuns direct la modificările concentrațiilor intracelulare de calciu. Atât NOS1, cât și NOS3 sunt exprimate constitutiv într-o varietate largă de tipuri de celule și sunt activate prin receptor și/sau stimulare fizică.58 Cu toate acestea, în timp ce combinațiile de citokine pot crește activitatea NOS1/NOS3 indirect în 24 de ore prin

creșterea sintezei cofactorilor NOS59, citokine indusă de citokine nu a fost observată până acum, în contrast cu activitatea NOS dependentă de calciu, până în prezent nu a fost observată activitatea NOS dependentă de calciu60. NOS, NOS2 este inductibil și este independent de calciu. Mai mult decât atât, nivelurile NOS2 sunt direct reglate în sus de citokine.61 Ceea ce este probabil mai puțin ușor de apreciat, totuși, este că creșterea mediată de citokine a expresiei NOS2 necesită o perioadă de întârziere de la ore până la zile înainte ca NO să fie produs și eliberat. Astfel, deși o creștere a expresiei NOS2 poate explica debutul întârziat al efectelor funcționale mediate de citokine, expresia NOS2 mediată de citokine nu explică cu ușurință efectele inotrope negative mai imediate care au fost raportate pentru TNF, IL-2 și IL-6. Alterări mediate de (cGMP) în homeostazia calciului,62-63 și tocirea mediată de NO a generării de AMPc stimulată de B-adrenergic. Tratamentul miocitelor cardiace adulte (>24 ore) cu mediu de cultură „condiționat" de macrofage activate a produs un defect mediat de NO în funcția contractilă stimulată de izoproterenol. defect mediat de proteine în transducția semnalului B-adrenergic.6

Mecanism pentru efectele inotrope negative imediate ale citokinelor. În ceea ce privește mecanismul pentru efectele inotrope negative imediate ale TNF, IL-2 și IL-6, un studiu a furnizat dovezi indirecte în sprijinul punctului de vedere că disfuncția contractilă indusă de TNF-, IL-2 și IL-6 a rezultat din „activitatea îmbunătățită a sintetazei constitutive de oxid nitric (NOS2) în activitatea miocardului prin inducerea NOS64. citokinele nu au fost confirmate de toate laboratoarele.51 Există, totuși, dovezi că activarea mediată de TNF a căii sfingomielinazei neutre poate juca un rol important în mediarea efectelor inotrope negative imediate ale citokinelor.52 Activarea căii sfingomielinazei neutre de către o varietate de liganzi, inclusiv legați de TNF și IL-1, a fost demonstrată pentru a conduce la hidroliză ai NF și la membrană. sfingomielinei, cu generarea rezultată de ceramidă, care poate fi apoi deacilată la sfingozină de către enzima ceramidază.65 Importanța sfingozinei, care este prezentă atât în mușchiul scheletic, cât și în cel cardiac,66 este că, la concentrații suficient de mari, această moleculă poate bloca eliberarea de calciu din receptorul de rianodină, care ar putea oferi o observare anterioară indusă de rianodină67. modificările homeostaziei calciului intracelular sunt secundare modificărilor în manipularea reticulară sarcoplasmatică a calciului.51 Într-adevăr, concentrațiile de sfingozină care au fost induse de TNF în contractarea miocitelor cardiace au fost suficiente pentru a produce efecte inotrope negative și modificări ale homeostazei intracelulare a calciului care au fost similare calitativ și cantitativ cu cele observate cu TNF singur.

Efectele citokinelor asupra structurii ventriculare stângi

Remodelarea cardiacă contribuie la dezvoltarea și progresia insuficienței cardiace (vezi capitolele 8 și 15). Cu toate acestea, mecanismele care contribuie la modificările structurale care stau la baza remodelării cardiace progresive sunt doar parțial înțelese. După cum se arată în Caseta 11-3, mediatorii inflamatori au o serie de efecte importante care pot juca un rol important în procesul de remodelare a VS, inclusiv hipertrofia miocitelor68, modificări

ale expresiei genelor fetale49, degradarea matricei extracelulare45,69 și pierderea progresivă a miocitelor prin apoptoză. șobolani, a existat o modificare dependentă de timp a LV

CASETA 11-3 Efectele mediatorilor inflamatori asupra remodelării ventriculare stângi

Modificări în biologia miocitelor

Hipertrofia miocitelor

Anomalii contractile

Expresia genelor fetale

Alterarea în matricea extracelulară

Activarea MMP

Degradarea matricei

Fibroză

Pierderea progresivă a miocitelor

Necroză

Apoptoza

dimensiune care a fost însoțită de degradarea progresivă a matricei extracelulare.45 În al doilea rând, studii recente la șoareci transgenici cu supraexpresie țintită a TNF au arătat că acești șoareci dezvoltă o dilatare progresivă a LV. De exemplu, Sivasubramanian și colab. au arătat că o linie de șoarece transgenic care a supraexprimat TNF în compartimentul cardiac a trecut de la un fenotip concentric de hipertrofie VS la un fenotip LV dilatat pe o perioadă de observație de 12 săptămâni (Figura 11-5).69 Descoperiri similare au fost raportate și de Kubota și colab. Disfuncția LV și dilatarea LV la șoarecii transgenici cu supraexprimare țintită a TNF în inimă. În ceea ce privește mecanismele care sunt implicate în dilatarea VS indusă de TNF, s-a sugerat că activarea indusă de TNF a metaloproteinazelor matriceale este responsabilă pentru acest efect.69 După cum se arată în Figura 11-6, a existat o pierdere progresivă a colagenului fibrilar în inimile șoarecilor transgenici care supraexprimă TNF în compartimentul cardiac. Studiile ulterioare au sugerat că pierderea de colagen fibrilar a fost secundară activării crescute a MMP-urilor. Dizolvarea țesăturii de colagen fibrilar care înconjoară miocitele cardiace individuale și leagă miocitele între ele ar fi de așteptat să permită rearanjarea ("alunecarea") fasciculelor miofibrilare în peretele ventricular.72 În plus față de TNF, s-a dovedit că membrul superfamiliei înrudit TWEAK are efecte importante ale remodelării cardiace. Într-un studiu recent, nivelurile circulante crescute de TWEAK induse prin expresia genelor transgenice sau mediate de adenoviral la șoareci au dus la remodelarea progresivă a LV cu disfuncție cardiacă severă ulterioară

(Figura 11-7), care a fost independentă de semnalizarea TNF. Deși mecanismele pentru dilatarea LV mediată de TWEAK nu au fost pe deplin elucidate, s-a demonstrat că TWEAK activează NF kB, activează programul genelor fetale și provoacă hipertrofia miocitelor cardiace printr-un mecanism dependent de FN14.

S-a demonstrat că supraexprimarea TNF cu restricție cardiacă duce la apoptoza progresivă a miocitelor cardiace (Figura 11-8) și subțierea peretelui VS (vezi Figura 11-5, C).73 Studiile mecaniciste au arătat că semnalizarea susținută a TNF a dus la activarea căii intrinseci a morții celulare, ceea ce duce la creșterea nivelurilor citozolice, stomatologice/cromomice/cistosolice/cromologice. HtrA2 și activarea caspazelor 3 și 9. Supraexprimarea vizată a Bcl-2 a tocit activarea căii intrinseci și a prevenit subțierea peretelui VS; cu toate acestea, Bcl-2 a atenuat doar parțial apoptoza miocitelor cardiace. Studiile ulterioare au arătat că caspaza 8 a fost activată și că Bid a fost scindat la tBid, sugerând că calea extrinsecă a fost activată concomitent.74 Astfel, inflamația miocardică susținută duce la activarea căilor multiple de moarte celulară care contribuie la apoptoza progresivă a miocitelor cardiace și la supraexpresia negativă a semnalului cardiac restricționat la șoareci cu remodelare cardiacă limitată a TNF74. prin administrarea de anakinra, un receptor pentru IL-1 uman recombinant

Tip sălbatic

MHCsTNF

CH 11

FIGURA 11-5 Remodelarea LV la șoarecii transgenici de control și TNF. A, Imagini RMN reprezentative pe axa scurtă ale șoarecilor transgenici de control și TNF la 4 și 12 săptămâni. B, Date de grup pentru modificarea orificiului volumului diastolic (EDV) VS de la 4 la 12 săptămâni. C, date de grup pentru schimbarea pliului din raza VS la peretele VS la vârsta de 4, 8 și 12 săptămâni (* = P <0,05). (De la Engel D, Peshock R, Armstrong RC și colab. Apoptoza miocitelor cardiace provoacă remodelare cardiacă adversă la șoarecii transgenici cu supraexpresie țintită a TNF. AmJ Physiol Heart Circ Physiol 2004;287:H1303-H1311.)

FIGURA 11-6 Efectele exprimării susținute a citokinelor proinflamatorii asupra ultrastructurii miocardice și a conținutului de colagen. Panourile AC prezintă micrografii electronice cu transmisie reprezentative la martorii de littermate (A) și șoarecii transgenici TNF la vârsta de 4 (B) și 8 săptămâni (C). Micrografiile electronice de transmisie de la șoarecii de control al littermate la 4 săptămâni (A) au evidențiat o matrice liniară caracteristică de sarcomer și miofibrilă. În contrast, miofibrila la șoarecii transgenici TNF în vârstă de 4 săptămâni a fost mai puțin organizată, s-a observat pierderea înregistrării sarcomeriei în multe dintre secțiuni (Figura 11-3, B). Anomaliile ultrastructurale la șoarecii transgenici TNF au fost și mai mult exagerate la șoarecii transgenici TNF în vârstă de 12 săptămâni, care au arătat o pierdere semnificativă a înregistrării sarcomerului și dezordinea miofibrilei (C).

Panourile DF prezintă micrografii electronice de scanare reprezentative la martorii de littermate (D) și șoarecii transgenici TNF la vârsta de 4 (E) și 8 săptămâni (F). Panoul E arată că a existat o pierdere semnificativă de colagen fibrilar la șoarecii transgenici TNF la vârsta de 4 săptămâni, în comparație cu martorii de așternut (D). Cu toate acestea, pe măsură ce șoarecii transgenici TNF îmbătrânesc (12 săptămâni), a existat o creștere evidentă a conținutului de colagen fibrilar miocardic. G, ilustrează conținutul de colagen miocardic determinat prin colorarea roșie picro Sirius. A existat o pierdere a conținutului de colagen miocardic la vârsta de 4 săptămâni la șoarecii transgenici TNF, care a fost urmată ulterior de o creștere progresivă a conținutului de colagen miocardic la vârsta de 8 și 12 săptămâni. (Din Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer K, et al. Remodelarea ventriculară stângă la șoareci transgenici cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation 2001;104:826-831.)

Tip sălbatic

MHCsTNF

LA

DIMENSIUNEA DIASTOLICA VS

SCURTARE FRACȚIONALĂ

CH 11

o> 8 -

&)

E

4-

12-

100-

0

>

£

CD

40-

20

80-

60-

0

1 2 3 4 5 6

Timp, luni

Activarea mediatorilor inflamatori în insuficiența cardiacă

FIGURA 11-7 Efectele TWEAK asupra structurii și funcției VS. A, Inimi întregi reprezentative și secțiuni longitudinale colorate cu tricrom de la șoareci de tip sălbatic și transgenici care supraexprimă un construct TWEAK de lungime completă (fl-TWEAK) (Cheie: LV, ventricul stâng; RV, ventricul drept; LA, atriul stâng). B, Creșterea raporturilor greutate inimă-greutate corporală la șoarecii fl-TWEAK în comparație cu șoarecii de tip sălbatic (WT). C, Creșterea greutății plămânilor umed-uscat la șoarecii fl-TWEAK în comparație cu șoarecii WT. D, dimensiunea diastolică LV și scurtarea fracționată la șoarecii WT și fl-TWEAK. E, curbele de supraviețuire Kaplan Meier pentru șoarecii WT și fl-TWEAK demonstrând o mortalitate crescută la șoarecii fl-TWEAK. (* = P <0,01) (Modificat din Jain M, Jakubowski A, Cui L, et al. Un nou rol pentru factorul de necroză tumorală inductor slab al apoptozei (TWEAK) în dezvoltarea disfuncției și insuficienței cardiace. Circulation 2009;119:2058-2068.)

antagonistul a dus, de asemenea, la scăderea apoptozei miocitelor cardiace, scăderea remodelării VS și îmbunătățirea funcției VS într-un model de infarct de șobolan.75 Studiile in vitro pe miocite cardiace de șobolan au demonstrat că anakinra a inhibat activitatea caspazei 1 și 9 și a prevenit apoptoza într-un model simulat de ischemie75. Este de așteptat ca apoptoza miocitelor cardiace să contribuie la creșterea stresului peretelui VS (adică nepotrivirea postsarcină) și, prin urmare, la condițiile de încărcare nefavorabile susținute ale inimii, contribuind astfel la decompensarea cardiacă progresivă. Astfel, activarea excesivă a citokinelor proinflamatorii poate contribui la remodelarea VS printr-o varietate de mecanisme diferite care implică atât componentele miocitare, cât și non-miocitare ale miocardului.

Interacțiuni între sistemul renină-angiotensină și citokinele proinflamatorii în remodelarea cardiacă adversă. Deși sistemele neurohormonale și de citokine au fost considerate sisteme biologice distincte din punct de vedere funcțional, studii recente sugerează că aceste două sisteme se pot regla reciproc, cu rezultatul că sistemele neurohormonale și citokinelor pot participa la buclele de feed forward pozitive care contribuie la remodelarea cardiacă negativă. În timp ce angiotensina II a fost văzută în mod tradițional ca un neurohormon circulant care a stimulat constricția celulelor

musculare netede vasculare, eliberarea de aldosteron din glanda suprarenală, reabsorbția sodiului în tubul renal și/sau ca un stimul pentru creșterea miocitelor sau fibroblastelor cardiace, devine din ce în ce mai evident faptul că diferite tipuri de celule angiotensine II provoacă răspunsuri diferite de tipuri de celule inflamatorii II. De exemplu, angiotensina II activează NF kB, 77 care este esențial pentru inițierea expresiei coordonate a componentelor clasice ale răspunsului inflamator miocardic, inclusiv exprimarea crescută a citokinelor proinflamatorii, oxidului nitric, chemokinelor și moleculelor de adeziune celulară.78. printr-o cale dependentă de NF kB.79 Figura 11-10 arată că tratamentul cu angiotensină II a dus la o creștere rapidă a ARNm de TNF (vezi Figura 11-10, A) și sinteza proteinelor (vezi Figura 11-10, B) în inimile izolate perfuzate cu tampon. Stimularea miocitelor cardiace adulte izolate cu angiotensină II a dus la o creștere de aproximativ trei ori a biosintezei proteinei TNF în decurs de 1 oră și o creștere de aproximativ cincisprezece ori a biosintezei proteinei TNF în 24 de ore, sugerând că creșterea biosintezei TNF în inima intactă a fost mediată, cel puțin parțial, la nivelul miocitului. Efectele angiotensinei II asupra ARNm-ului TNF și sintezei proteinelor au fost mediate exclusiv prin receptorul angiotensinei de tip 1, în măsura în care pretratamentul cu antagonistul receptorului angiotensinei de tip 1 losartan a abolit complet efectele angiotensinei II asupra biosintezei TNF, în timp ce pretratamentul cu receptorul angiotensină de tip 1 nu a avut efect asupra receptorului angiotensină de tip 192. biosinteza TNF indusă de angiotensină II (vezi Figura 11-10, B). Acest studiu a mai arătat că efectele angiotensinei II asupra biosintezei miocardice a TNF au fost dependente de activarea NF kB mediată de protein kinaza C.79

Există, de asemenea, dovezi din ce în ce mai mari că mediatorii inflamatori sunt capabili de a regla în sus diferite componente ale sistemului renină-angiotensină într-o varietate de țesuturi de mamifere,

inclusiv inima. Ca un exemplu recent, studiile care utilizează șoareci transgenici cu supraexprimare a TNF cu restricție cardiacă au arătat că supraexprimarea țintită a TNF duce la o creștere a nivelurilor de peptidă angiotensină II în inimă.80 Acest studiu a examinat în serie mai multe componente ale sistemului renină-angiotensină, inclusiv angiotensinogen, renină, angiotensinogen, renina, angiotensină-conversia (ECA) și nivelurile de agiotensină II și enzimă. linie de șoarece transgenic cu supraexprimare a TNF cu restricție cardiacă. A existat o creștere semnificativă a nivelurilor de ARNm ACE (Figurile 11-11, A și 11-11, B) și a activității ACE (vezi Figura 11-11, C) și niveluri crescute de peptidă angiotensină II (vezi Figura 11-11, D) în inimile șoarecilor transgenici TNF în comparație cu martorii de așternut. Foarte important, expresia reninei și angiotensinogenului nu a fost crescută la șoarecii transgenici TNF în comparație cu martorii littermate. Astfel, acest studiu a sugerat că nivelurile crescute ale nivelurilor de peptidă angiotensină II la șoarecii transgenici TNF a fost în principal rezultatul creșterii activității ACE, spre deosebire de activarea crescută a componentelor mai proximale ale sistemului renină-angiotensină, și anume renină și angiotensinogen. Acest studiu a arătat, de asemenea, că activarea sistemului renină-angiotensină a fost semnificativă funcțional la șoarecii transgenici TNF.

Adică, tratamentul șoarecilor transgenici TNF de la 4 până la 8 săptămâni cu losartan a atenuat semnificativ hipertrofia cardiacă, fibroza miocardică și apoptoza miocitelor cardiace la șoarecii transgenici TNF.80 Luate împreună, aceste observații sugerează că interacțiunile dintre sistemul renină-angiotensină și mediatorii inflamatori pot contribui la remodelarea cardiacă.

Efectele mediatorilor proinflamatori asupra funcției endoteliale

În plus față de efectele mediatorilor inflamatori asupra structurii și funcției cardiace, există tot mai multe dovezi că concentrațiile de mediatori inflamatori care există în insuficiența cardiacă sunt suficiente pentru a contribui la disfuncția endotelială. Rolul funcțional al TNF în modularea funcției endoteliale a fost sugerat în studiile lui Agnoletti și colab., care au demonstrat că serul pacienților cu insuficiență cardiacă a indus apoptoza și a diminuat sintetaza endotelială constitutivă de oxid nitric în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane. Rolul disfuncției endoteliale induse de TNF este susținut în continuare de studiile lui Anker și colab.82, care au arătat că nivelurile circulante de TNF se corelează invers cu fluxul sanguin de vârf la pacienții cu insuficiență cardiacă, independent de vârstă, fracția de ejecție, vârful de oxigen și, astfel, ar putea contribui la asocierea consumului NYHA, în funcție de clasa TNF, slăbiciune/oboseală a mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă. În cele din urmă, într-un studiu clinic recent care a folosit un antagonist solubil de TNF (etanercept) pentru a neutraliza TNF, a existat o îmbunătățire pe termen scurt a fluxului sanguin mediat de antebraț care a fost complet reversibilă după încetarea terapiei.83

Studii clinice care vizează mediatorii inflamatori în insuficiența cardiacă

Având în vedere că nivelurile ridicate de citokine proinflamatorii imită multe aspecte ale fenotipului insuficienței cardiace și că efectele nocive ale mediatorilor inflamatori sunt potențial reversibile odată ce inflamația dispare, cercetătorii au folosit o varietate de abordări diferite pentru a antagoniza mediatorii inflamatori în insuficiența cardiacă (Tabelul 11-1). După cum se arată în Figura 11-11, efectele biologice ale mediatorilor proinflamatori pot fi antagonizate prin abordări transcripționale sau translaționale sau prin așa-numiții modificatori ai răspunsului biologic care leagă și/sau neutralizează mediatorii solubili (de exemplu, TNF sau IL-1B). În plus, există câteva noi „strategii imunomodulatoare” care modifică nivelurile inflamatorii

Diluant

TNF

Min 0 30 60 90 120 150 180 AT2a A^a

FIGURA 11-9 Biosinteza TNF miocardică indusă de angiotensină II în inima adultului. A, expresia ARNm TNF (testul de protecție a RNazelor) a fost evaluată ex vivo în inimi Langendorff tratate cu diluant și tampon cu angiotensină II (10-7 M) (până la 180 min), în prezența sau absența PD123319 10-6 M, un antagonist sau antagonist al receptorului AT2 (antagonist AT2-antagonist M) (AT1a). B, Producția miocardică de proteină TNF a fost evaluată în superfuzatele inimilor tratate cu angiotensină II utilizând ELISA în prezența sau absența pretratamentului PD123319 (10-6 M) sau losartan (10-6 M). Panoul principal din Figura 11-1, B, arată efectele dependente de doză ale angiotensinei II (10-10 M până la 10-5 M), în timp ce insertul arată cursul de timp (până la 180 min) pentru sinteza proteinei TNF după stimularea fie cu diluant (cercuri solide), fie cu triunghiuri 10-7 M Ang-II (open). (Cheie: AT|a = antagonist receptor AT1 [losartan]; AT2a = antagonist receptor AT2 [PD123319]) (* = P <.05 și ** = P <.01 în comparație cu inimile tratate cu diluant). (Din Kalra D, Sivasubramanian N, Mann DL. Angiotensina II induce biosinteza factorului de necroză tumorală în inima mamiferelor adulte printr-o cale dependentă de protein kinaza C. Circulation 2002;105:2198-2205.)

mediatori prin multiple mecanisme. În secțiunea care urmează, vom trece în revistă studiile clinice care au vizat mediatorii inflamatori în insuficiența cardiacă.

Suprimarea transcripțională a citokinelor proinflamatorii. Studiile experimentale au arătat că agenții care cresc nivelurile de cAMP previn acumularea de ARNm de TNF, în mare parte prin blocarea activării transcripționale a TNF.84 Pentoxifilina este un agent derivat din xantină despre care se știe că inhibă transcripția și translația TNF. Până în prezent, 144 de pacienți cu insuficiență cardiacă au fost tratați cu pentoxifilină în studii clinice randomizate.85-88 După cum se arată în tabelul 11-1, două studii pe pacienți cu cardiomiopatie dilatată au examinat pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa II și III NYHA,85-80, în timp ce un al treilea studiu a examinat pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa IV NYHA a fost de asemenea utilizați în clasa IV NYHA. cu boală cardiacă ischemică.88 Utilizarea pentoxifilinei a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă a clasei funcționale NYHA și/sau a fracției de ejecție VS în toate studiile. În special, efectele benefice au fost observate în toate clasele NYHA de insuficiență cardiacă, la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică și la pacienții tratați cu inhibitori ACE și p-blocante. Relevant pentru prezenta discuție, efectele benefice asupra funcției cardiace în unele dintre studii au fost însoțite de scăderea nivelurilor plasmatice circulante de TNF.89 Cu toate acestea, este important să recunoaștem că pentoxifilina este un inhibitor nespecific al fosfodiesterazelor și că efectele benefice ale acestor agenți ar putea fi fără legătură cu proprietățile imunomodulatoare ale acestui medicament.

Talidomida (aN-ftalimidoglutarimidă) este o altă clasă de medicamente care poate fi utilă în suprimarea producției de TNF. Talidomida inhibă selectiv producția de TNF în monocite,90 dar nu are niciun efect asupra producției de IL-1B, IL-0 sau factor de stimulare a coloniilor

de granulocite/macrofage (GM-CSF). Talidomida pare să reducă nivelurile de TNF prin creșterea degradării ARNm;91 cu toate acestea, mecanismele de acțiune ale talidomidei rămân neclare și au fost raportate rezultate contradictorii cu privire la efectele sale asupra nivelurilor de citokine in vivo. Pe baza proprietăților sale imunomodulatoare, talidomida a fost studiată în insuficiența cardiacă. Într-un studiu deschis de creștere a dozei, talidomida a fost sigură și potențial eficientă atunci când a fost utilizată la doze mai mici.92 Cu toate acestea, toxicitatea limitatoare a dozei a fost observată la doi pacienți (50 și 200 mg/zi). A existat o creștere semnificativă a distanței de mers pe jos de 0 minute și o tendință (P = 0,10) către îmbunătățirea fracției de ejecție a ventriculului stâng și a calității vieții după 12 săptămâni de terapie de întreținere cu talidomidă.92 Într-un studiu mai amplu controlat cu placebo, pe 50 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa II-III NYHA secundară unei fracțiuni cardiomiopatice ischemice sau non-ischemice decât ejecții LV. 40%, tratamentul cu până la 200 mg/zi de talidomidă timp de 12 săptămâni a dus la o creștere a fracției de ejecție a VS și o scădere a volumului telediastolic VS.93 Aceste modificări salutare au fost însoțite de o scădere a nivelurilor circulante ale metaloproteinazei matriceale 2, dar o creștere a nivelului circulant de TNF. Efectul talidomidei asupra fracției de ejecție VS a fost observat într-un grad mai mare la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă, care au fost capabili să tolereze doze mai mari de talidomidă.93

Suprimarea translațională a citokinelor proinflamatorii. Dexametazona, despre care se crede că suprimă în primul rând biosinteza TNF la nivel translațional, poate bloca, de asemenea, biosinteza TNF la nivel transcripțional.94 Unul dintre cele mai timpurii studii de utilizare a acestui tip de abordare a fost realizat de Parrillo și colab.95, care a randomizat 102 pacienți la tratament cu prednison (00 mg pe zi) sau placebo. După 3 luni de terapie, ei au observat o creștere a fracției de ejecție de peste 5% la 53% dintre pacienții cărora li s-a administrat prednison, în timp ce doar 27% dintre controale au avut o îmbunătățire semnificativă a fracției de ejecție (P = 0,005). În general, fracția medie de ejecție a crescut cu 4,3% ± 1,5% în grupul cu prednison, comparativ cu 2,1% ± 0,8% în grupul de control (P = 0,054). Pacienții au fost apoi clasificați prospectiv în două subgrupuri randomizate separat. Pacienții „reactivi” au avut infiltrație fibroblastică sau limfocitară sau depunere de imunoglobuline la biopsia endomiocardică, o scanare pozitivă cu galiu sau o viteză crescută de sedimentare a eritrocitelor, iar pacienții „nereactivi” nu au avut niciuna dintre aceste caracteristici. La 3 luni, 07% dintre pacienții reactivi care au primit prednison au avut o îmbunătățire a funcției VS, în comparație cu 28% dintre martorii reactivi (P = 0,004). În schimb, pacienții nereactivi nu s-au îmbunătățit semnificativ cu prednison (P = 0,51). Deși nivelurile specifice de citokine nu au fost măsurate în acest studiu, datele lor sugerează că pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică pot avea o oarecare îmbunătățire atunci când li se administrează o doză mare de prednison zilnic.

Abordări anticitokine țintite folosind „modificatori de răspuns biologic”. Au fost luate două abordări țintite diferite pentru a antagoniza selectiv proinflamatorii

citokine la pacienții cu insuficiență cardiacă (Tabelul 11-1). În prima abordare, cercetătorii au folosit un receptor TNF uman recombinant care acționează ca o „momeală” și împiedică legarea TNF la receptorii săi înrudiți de pe celulele țintă. A doua abordare care a fost folosită a fost un anticorp monoclonal himeric care se leagă și neutralizează TNF circulant.

Receptori TNF solubili. Etanercept (Enbrel) este o proteină de fuziune modificată genetic, dimerizată, compusă din doi receptori TNF p75 și o porțiune IgG1:Fc. Pe baza studiilor preclinice timpurii care au arătat că etanerceptul a fost suficient pentru a inversa efectele inotrope negative nocive ale TNF in vitro96 și in vivo45, o serie de studii clinice de fază I au fost efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la avansată. Aceste studii timpurii pe termen scurt pe un număr mic de pacienți au arătat îmbunătățiri ale calității vieții, distanței de mers pe jos de 6 minute și performanței de ejecție VS în urma tratamentului cu etanercept timp de până la 3 luni.97-98 După aceasta, au fost inițiate două studii clinice multicentrice folosind etanercept la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA. Procesul din America de Nord, intitulat Randomized Etanercept North American Strategy

CH 11

o'

 o

p

3

3

p

o

o

D_

O

3

Modificat din Aukrust P, Yndestad A, Ueland T et al. Studii antiinflamatorii în insuficiența cardiacă cronică. Heart Fail Monit 2006;5:2-9.

*10% dintre pacienții din GISSI-HF au o FE >40%.

Notă: ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor angiotensinei II; BB, blocant al receptorilor ^-adrenergici; IgIV, imunoglobulină intravenoasă; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; lu, luni; na, nu este disponibil; ns, nespecificat, NYHA, New York Heart Association; QoL; calitatea vieții.

Study AntagoMsm of CytokinEs (RENAISSANCE; n = 900) și studiul din Europa și Australia intitulat .Research into Etanercept Cytokine Antagonism in Ventricular Dysfunction (RECOVER; n = 900), au fost ambele studii de calitate a vieții care au folosit un compozit clinic evaluat la 24 de săptămâni. Scorul clinic compus clasifică pacienții ca fiind mai buni, mai rău sau la fel după o intervenție clinică pe baza evaluării pacientului și a medicului la sfârșitul studiului.99 Ambele studii au avut modele de studii paralele, dar au fost diferite în dozele de etanercept care au fost utilizate în cele două studii; adică, RENAISSANCE a folosit doze de 25 mg de două ori pe săptămână și 25 mg de trei ori pe săptămână, în timp ce RECOVER a folosit doze de 25 mg o dată pe săptămână și 25 mg de două ori pe săptămână). Un al treilea studiu, care a folosit datele reunite de la RENAISSANCE (dozare de două ori pe săptămână și de trei ori pe săptămână) și RECOVER (doză doar de două ori pe săptămână), denumit Evaluare mondială randomizată a etanerceptului (RENEWAL; n = 1500), a avut un obiectiv primar compozit al mortalității de toate cauzele și al spitalizării pentru insuficiență cardiacă. Pe baza regulilor de oprire prespecificate, ambele studii au fost încheiate prematur din cauza lipsei de beneficiu: nu a existat nicio diferență semnificativă între placebo și etanercept în ceea ce privește modificarea scorului clinic compus atât la RENAISSANCE (P = 0,17) cât și la RECOVER (P = 0,34) (Figura 11-12, A). Mai mult, în analiza grupată prespecificată în RENEWAL, nu a existat niciun efect al etanerceptului asupra obiectivului primar (vezi Figura 11-12, B) al decesului sau al spitalizării cu insuficiență cardiacă cronică (raportul de risc = 1,1, IC 95% 0,91 până la 1,33, P = 0,33). o doză de etanercept pe săptămână a părut să se descurce puțin mai bine decât pacienții care iau o doză de etanercept o dată pe săptămână în RECOVER, cu rapoarte de risc pentru spitalizare

deces/insuficiență cardiacă de 0,87 (P = 0,45) și, respectiv, 1,01 (P = 0,97). În schimb, pacienții RENAISSANCE cărora li s-a administrat etanercept de două ori pe săptămână au prezentat un risc crescut de 1,21 (P = 0,17) de spitalizare de deces/insuficiență cardiacă, comparativ cu placebo, în timp ce pacienții cărora li s-a administrat doza de trei ori pe săptămână au avut un raport de risc puțin mai rău de 1,23 (P = 0,13). Analiza componentelor scorului clinic compus din studiul RENAISSANCE a arătat că a existat o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu etanercept (29%, P < 0,04) care se aflau în categoria înrăutățită la 24 de săptămâni în comparație cu un grup placebo (20%); totuși, această diferență nu a fost observată în studiul RECOVER. Diferența dintre rezultatele clinice dintre RECOVER și RENAISSANCE poate fi legată, cel puțin parțial, de durata diferită a urmăririi în cele două studii. Pacienții din RECOVER au primit etanercept pentru un timp mediu de 5,7 luni, în timp ce pacienții din RENAISSANCE au primit etanercept timp de 12,7 luni. Trebuie subliniat faptul că aceste studii au fost oprite prematur; dacă li s-ar fi permis să continue până la finalizare, riscurile ar fi putut fi mai rele. Pe baza acestor constatări, informațiile de prescriere pentru etanercept au fost actualizate și sugerează acum că medicii sunt precauți în utilizarea etanerceptului la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Anticorpi monoclonali. Infliximab (Remicade) este un anticorp monoclonal himeric constând dintr-un fragment Fab murin modificat genetic (care leagă TNF uman) fuzionat la o porțiune FC umană a IgG1 umană. Deși infliximab s-a dovedit a fi eficient în boala Crohn și artrita reumatoidă, nu au existat studii preclinice, nici studii clinice precoce de fază I care să susțină utilizarea acestui agent în insuficiența cardiacă. Studiul Anti-TNF-a Therapy Against CHF (ATTACH) a fost un studiu de fază II pe 150 de pacienți cu insuficiență cardiacă moderată până la avansată (clasa NYHA III, IV).101 Obiectivul principal al studiului ATTACH a fost scorul clinic compus descris anterior.99 Pacienții au fost randomizați pentru a primi trei perfuzii intravenoase separate de inflixima și 15 mg/kg la doze de bază (15 mg/kg) 2 și 4 săptămâni, urmată de o evaluare a compozitului clinic la 14 și 28 săptămâni. Deși acest proces a fost finalizat, analiza datelor agregate a relevat

rate crescute de mortalitate și spitalizare pentru insuficiență cardiacă, în special în grupul care a primit cea mai mare doză de infliximab (Figura 11-13). Până la 38 de săptămâni de urmărire, nouă pacienți cu infliximab au murit (doi în grupul cu 5 mg/kg și șapte în grupul cu 10 mg/kg), comparativ cu doar un deces în grupul placebo. Pe baza acestor constatări, informațiile de prescriere pentru infliximab au fost modificate și acum se recomandă ca tratamentul cu infliximab să fie întrerupt la pacienții cu agravare a insuficienței cardiace și ca tratamentul cu infliximab să nu fie inițiat la pacienții cu insuficiență cardiacă.

De ce au eșuat terapiile anti-TNF direcționate în studiile de insuficiență cardiacă? Având în vedere multitudinea de date preclinice și studiile clinice timpurii care au sugerat un rol al antagonismului TNF în insuficiența cardiacă, rezultatele negative ale studiilor clinice au fost descurajatoare. În ciuda acestei afirmații, analiza datelor agregate din studiile clinice permite o perspectivă asupra potențialelor motive pentru

care aceste studii au fost negative. Este important să recunoaștem că nici studiile cu etanercept, nici studiul cu infliximab nu au fost neutre (adică, niciun efect): adică, în ambele studii au existat dovezi pentru agravarea dependentă de doză și timp a insuficienței cardiace și/sau agravarea rezultatelor. Aceasta, la rândul său, sugerează că agenții biologici utilizați în studii fie au avut efecte intrinseci în sine, fie, alternativ, că antagonismul TNF are efecte nefaste în stabilirea insuficienței cardiace. În ceea ce privește

Prima explicație, subliniază faptul că infliximabul își exercită efectele, cel puțin parțial, prin fixarea complementului în celulele care exprimă TNF pe membrană. După cum se arată în Figura 11-14, A, infliximabul este direct citotoxic pentru celulele care exprimă TNF pe membrană. În timp ce acest tip de acțiune biologică poate fi benefică în eliminarea celulelor T activate în boala Crohn, este probabil să fie în mod evident dăunătoare în cazul insuficienței cardiace, în care miocitele care nu exprimă TNF pe membranele celulare. Studiul susține punctul de vedere conform căruia infliximab a fost în mod evident dăunător. După cum se arată în Figura 11-14, B, a existat o creștere a nivelurilor plasmatice de TNF imunoreactiv în momentul tratamentului cu infliximab la 2 și 6 săptămâni și după ultima doză de infliximab la 6 săptămâni. Deși cercetătorii au atribuit creșterea nivelurilor de TNF legării infliximabului de TNF în circulație, această explicație nu explică creșterea uimitoare de douăzeci și cinci de ori a nivelurilor de TNF de la 10 la 28 de săptămâni, când nivelurile de infliximab scădeau sub nivelurile detectabile. O explicație alternativă pentru creșterea nivelurilor de TNF după infliximab a fost că a existat leziuni tisulare în curs secundare activării complementului în inimă și că creșterea de douăzeci și cinci de ori a nivelurilor de TNF a fost ca răspuns la creșterea leziunii cardiace și că creșterea nivelurilor de TNF și/sau creșterea leziunilor tisulare au fost responsabile pentru creșterea numărului de spitalizări și decese cu insuficiență cardiacă în grupul tratat cu infliximab.

FIGURA 11-14 Proprietățile biologice ale infliximabului. A, Infliximab (cA2 G1) este citotoxic pentru celulele care exprimă TNF pe membranele lor celulare (TNF+), în timp ce nu este citotoxic pentru celulele care nu exprimă TNF pe membranele lor (SP2/O). Mecanismul efectelor citotoxice ale infliximabului a fost demonstrat utilizând fragmente F(ab)2 de infliximab, cărora le lipsește domeniul Fc și, prin urmare, nu pot fixa complementul. După cum se arată, fragmentul F(ab)2 al infliximabului nu a fost citotoxic pentru celulele TNF+. B, Nivelurile de TNF imunoreactiv la pacienții cărora li s-a administrat placebo și infliximab (10 mg/kg) sunt afișate în raport cu nivelurile circulante ale infliximabului (datele sunt retrase din figurile 2 și 4101). Liniile orizontale punctate ilustrează limitele superioare și inferioare ale ferestrei terapeutice pentru infliximab. (A, Modificat din Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, et al. Anticorpul monoclonal himeric anti-TNF-alfa cA2 leagă TNF-alfa transmembranar recombinant și activează funcțiile efectoare imune. Cytokine 1995; 7:251-259. B, Modificat de la Chung ES, Packer M-blind K RandomH, și colab. Studiu pilot controlat cu placebo al infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală-a, la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă: rezultatele

studiului privind terapia anti-TNF împotriva insuficienței cardiace congestive (ATTACH) Circulation 2003; 107:3133-3140.)

Proteinele care leagă citokinele, cum ar fi etanercept, au, de asemenea, activitate biologică intrinsecă și, în anumite situații, pot acționa ca agoniști ai citokinei pe care o leagă.103 Ca un caz concret, în studiile pe oameni, etanerceptul acționează ca o proteină purtătoare care stabilizează TNF și are ca rezultat acumularea de concentrații mari de TNF imunoreactiv la pacienții cu insuficiență cardiacă cu insuficiență cardiacă. 11-15, A).104 După cum se arată în Figura 11-15, B, TNF complexat la etanercept nu rămâne strâns legat, ci mai degrabă se disociază cu o rată de oprire extrem de rapidă (~620 msec).105 Creșterea nivelurilor circulante de TNF legat de etanercept combinată cu ratele rapide de dezactivare a TNF ale TNF-ului reprezentat de etanercept poate duce la creșterea bioactivității reprezentate de etanercept. 11-15, C.104 Această creștere a bioactivității TNF care a fost observată experimental și poate fi secundară unei schimbări în echilibrul dintre monomerii, dimerii și trimerii TNF în favoarea homotrimerilor TNF mai activi biologic, în virtutea capacității etanerceptului de a stabiliza TNF în activul său funcțional.

CH 11

Etanercept (M)

0)

E

49,5 KDa-

32,5 KDa-

18,5 KDa-

■*-TNF monomer

-«-TNF trimer

dimer TNF

Etanercept (M)

FIGURA 11-15 Proprietățile biologice ale etanerceptului. A, Etanercept (5 mg/m2) crește nivelurile circulante ale TNF imunoreactiv la pacienții cu insuficiență cardiacă. B, Analiza cinetică a legării TNF la etanercept utilizând tehnologia biosenzorului de rezonanță plasmonială de suprafață (test BIAcore124). Etanercept a fost expus la 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 16,63, 3,90 și 1,95 nM de TNF, iar cinetica legării TNF a fost determinată de decăderea semnalului luminos după legarea de vârf la etanercept. Rata de oprire a TNF din etanercept a fost determinată a fi de 620 msec. C, Etanercept crește bioactivitatea TNF. Animalele au fost inoculate cu bacterii și nivelurile de bioactivitate a TNF au fost măsurate la momentele de timp indicate. Bioactivitatea TNF a atins vârful la 90 de minute după inocularea bacteriană, dar a fost nedetectabilă la momente ulterioare. Șoarecii tratați cu etanercept după inoculare bacteriană au arătat o reducere semnificativă a nivelului de bioactivitate maximă a TNF; cu toate acestea, după cum s-a arătat, bioactivitatea TNF a fost prelungită semnificativ de etanercept. Șoarecii care au primit etanercept după inoculare bacteriană urmată de un anticorp de neutralizare anti-TNF (TN3), au avut o durată mai scurtă a bioactivității TNF. Săgeata indică momentul administrării anticorpului neutralizant anti-TNF. D, Efectele etanerceptului asupra stabilității TNF. Panoul superior: o concentrație fixă de 125I-TNF a fost incubată cu concentrații crescânde de etanercept (8 x 10-14 M - 6,25 x 10-10 M) sau diluant, urmată de reticulare și autoradiografie. Săgețile prezintă monomeri, dimeri și trimeri TNF. Rețineți că etanerceptul crește masa de TNF homotrimeric. Panoul inferior: datele grupului au fost exprimate ca raportul dintre TNF trimeric și monomeric, iar

rezultatele au fost afișate ca schimbarea de pliere a acestui raport în raport cu celulele tratate cu diluant. (A, Modificat de la Mann DL, Bozkurt B, Torre-Amione G, și colab. Efectul etanerceptului solubil al antagonistului TNF asupra bioactivității și stabilității factorului de necroză tumorală. Clin TranslSci 2008;1:142-145. B, reprodus cu permisiunea de la Frishman JI, Edwards CK MG III, Sonnenberg factor Tumor et al. Interleukina-8 indusă de (TNF)-alfa în culturile de sânge uman discriminează neutralizarea de către receptorii solubili p55 și p75 J Infect Dis 2000; 182:1722-1730, Modificat de la Evans TJ, Moyes D, Carpenter A, și efectul protector al receptorului neglobulin-75-75. Proteinele de fuziune G într-un model animal de sepsis gram-negativ.J Exp Med 1994;180:2173-2179 2008;1:142-145.)

forma homotrimerică (Figura 11-15, D). Astfel, panourile de la A la D din Figura 11-15 arată că etanerceptul poate, în anumite situații, să acționeze ca un „antagonist stimulator.103” În timp ce efectele biologice menționate mai sus ale etanerceptului ar putea să nu fie problematice în artrita reumatoidă, în care TNF este încapsulat într-un spațiu articular și sunt circulante periferice cu insuficiență cardiacă relativ scăzută (comparile TNF sunt relativ scăzute) inexistentă106, este de așteptat ca o creștere a nivelurilor circulante de TNF biologic activ la un pacient cu insuficiență cardiacă să producă agravarea insuficienței cardiace, din toate motivele prezentate la începutul acestui capitol (vezi Caseta 11-2).

Strategii imunomodulatoare. O abordare alternativă pentru țintirea componentelor specifice ale cascadei inflamatorii este de a folosi strategii care atenuează răspunsul inflamator sistemic al diferitelor componente. Până acum, două abordări diferite au fost folosite în studiile insuficienței cardiace: imunoglobulina intravenoasă și terapia de modulare imună (IMT). Subiectul imunoadsorbției este revizuit în capitolul 24 (vezi Aukrust și colab.107 pentru o revizuire recentă).

Imunoglobulina intravenoasa. Terapia cu imunoglobulină intravenoasă (IVIG) a fost încercată într-o gamă largă de afecțiuni mediate imun, cum ar fi sindromul Kawasaki, dermatomiozita, scleroza multiplă și, cel mai recent, cardiomiopatia dilatativă (Capitolul 24), în care rezultatele inițiale au fost încurajatoare. Într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, pe 20 de pacienți cu insuficiență cardiacă ischemică și neischemică din clasa II-IV NYHA cu o fracție de ejecție VS mai mică de 40%, tratamentul lunar cu IgIV timp de 6 luni a dus la o creștere semnificativă a fracției de ejecție VS de la 26% la 31%, independent de cauza insuficienței cardiace. mediatori IL-10, antagonistul receptorului IL-1 (IL-1Ra) și receptorii solubili de TNF și o scădere ușoară a TNF plasmatic, sugerând că IVIG a evocat

un efect net antiinflamator. Spre deosebire de aceste rezultate încurajatoare, terapia de inducție cu IgIV în studiul IMAC (Intravenous in Myocarditis and Acute Cardiomyopathy) la pacienții cu cardiomiopatie cu debut recent (<6 luni) și o fracție de ejecție VS mai mică de 40% nu a demonstrat niciun efect semnificativ asupra fracției de ejecție VS în comparație cu un placebo. fracția de ejecție de la 23% la 42% în brațul placebo, ceea ce ar fi făcut dificilă arătarea unei creșteri semnificative statistic a fracției de ejecție VS în brațul de tratament. Mai mult, au existat diferențe importante în strategiile de dozare a IVIG în IMAC și studiul lui Gullestad și colab. Adică, în timp ce ambele studii au folosit terapia de inducție (un total de 2 g/kg IgIV), în studiul realizat de Gullestad și colab., a fost administrată și terapia de întreținere (perfuzii lunare [0,4 g/kg] pentru un total de 5 luni). Astfel, un posibil motiv pentru rezultatele diferite în aceste două studii este că terapia de întreținere cu IgIV este necesară pentru o perioadă lungă de timp, așa cum s-a observat în alte tulburări inflamatorii cronice.

Terapia de modulare imună (IMT). Terapia de modulare a imunității (IMT; Celacade; Vasogen, Inc.) utilizează un dispozitiv medical (sistemul de tratare a sângelui VC7000) pentru a expune o probă de sânge la o combinație de factori de stres fizicochimici ex vivo. Proba de sânge tratată este apoi administrată intramuscular împreună cu anestezicul local aceluiași pacient de la care este obținută proba. Tensiunile fizico-chimice la care este supusă proba de sânge autolog sunt cunoscute că inițiază sau facilitează moartea celulelor apoptotice. Absorbția celulelor apoptotice de către macrofage are ca rezultat o reglare în jos a citokinelor proinflamatorii, inclusiv TNF, IL-1|3 și IL-8, și o creștere a producției de citokine antiinflamatoare, inclusiv TGF-|3 și IL-10.110. Studii recente au arătat că IMT duce la o scădere a producției de antiinflamatorii proinflamatorii și o scădere corespunzătoare a producției de antiinflamatoare. citokine la subiecții umani.111 Având în vedere că există un dezechilibru între citokinele proinflamatorii și antiinflamatorii la pacienții cu insuficiență cardiacă112, IMT poate restabili acest echilibru mai mult spre normal. Într-un studiu recent care a folosit Celacade la 73 de pacienți cu insuficiență cardiacă moderată, anchetatorii au remarcat că, în comparație cu grupul placebo, grupul care a primit Celacade a înregistrat mult mai puține spitalizări sau decese. Scăderea ratei evenimentelor în brațul de tratament a fost susținută și de îmbunătățirea calității vieții și a clasificării clinice NYHA.113 Pe baza rezultatelor încurajatoare ale studiilor timpurii, studiul pivot ACCLAIM (Advance Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modification) a fost efectuat pe 2426 de pacienți cu insuficiență cardiacă ischemică II-IV și insuficiență cardiacă dichimică NYHA. athy.114 Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi Celacade (n = 1213) sau placebo (n = 1213) prin injecție intragluteală în zilele 1, 2, 14 și la fiecare 28 de zile după aceea. Obiectivul principal în acest studiu bazat pe evenimente a fost compusul dintre timpul până la deces din orice cauză sau prima spitalizare din motive cardiovasculare. După cum se arată în Figura 11-16, A, nu a existat nicio diferență semnificativă între pacienții tratați cu Celacade și placebo în ceea ce privește obiectivul principal al studiului, care a fost decesul din orice cauză sau spitalizarea cardiovasculară (raportul de risc 0,92; IC 95% 0,80 la 1,05; P = 0,22).

Cu toate acestea, într-un subgrup prespecificat de pacienți cu insuficiență cardiacă NYHA II (vezi Figura 11-16, B) și la cei fără antecedente de infarct miocardic anterior (vezi Figura 11-16, C) Celacade a fost asociat cu un 39% (0,61; 95% CI 0,46 până la 0,80; P = 0,5703; până la 0,95; P = 0,02) reducerea riscului de evenimente ale obiectivului primar, ceea ce sugerează că IMT poate avea un rol ca tratament potențial pentru pacienții selectați fără antecedente de infarct miocardic (clasa NYHA II-IV) și/sau pacienții cu insuficiență cardiacă mai ușoară (clasa II NYHA).

CH 11

FIGURA 11-17 Biosinteza colesterolului și efectele benefice (fond gri) și adverse (fond verificat) în aval ale tratamentului cu statine. eNOS, oxid nitric sintază endotelial; HMG-CoA, 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A; LPS, lipopolizaharid; NF m$, factor nuclear kappa B; PI3, fosfatidilinozitol-3; PP, pirofosfat. (Din Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Baza experimentală și clinică pentru utilizarea statinelor la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică. J Am Coll Cardiol 2008;51:415-426.)

Statine. Petele au o varietate de efecte pleiotrope, inclusiv inhibarea răspunsurilor inflamatorii, biodisponibilitatea crescută a oxidului nitric, funcția endotelială îmbunătățită și proprietăți antioxidante. Pe lângă inhibarea sintezei colesterolului,

statinele scad, de asemenea, produșii intermediari din calea mevalonatului, inclusiv izoprenoide, cum ar fi farnesil pirofosfat (farnesil-PP) și geranilgeranil pirofosfat (geranilgeranil-PP), care au fost legate de activarea căilor de semnalizare din aval mediate de Ras-17, respectiv Rho111. Familia de proteine Ras este responsabilă pentru proliferarea și hipertrofia celulelor, în timp ce familia de proteine Rho este importantă pentru generarea de superoxid, inflamație și formarea citoscheletului. Inhibarea Rho a fost, de asemenea, legată de expresia crescută a sintezei endoteliale de oxid nitric, care are un efect benefic asupra funcției endoteliale prin creșterea producției de oxid nitric. Deși mecanismul este mai puțin clar, statinele activează, de asemenea, calea fosfatidilinozitol 3p-kinaza/Akt, care este cuplată cu căile de semnalizare citoprotectoare.115 În modelele experimentale, statinele au atenuat remodelarea VS și au îmbunătățit performanța de ejecție VS fără a afecta direct dimensiunea infarctului. Atenuarea remodelării VS a fost atribuită scăderii hipertrofiei miocitelor cardiace, scăderii activării metaloproteinazelor matriceale și scăderii fibrozei.115 Este important că statinele s-au dovedit, de asemenea, că promovează angiogeneza, mobilizează celulele progenitoare endoteliale ale măduvei osoase și conduc la reglarea scăderii a angiotensinei de tip 1, care poate avea un efect suplimentar asupra receptorilor de angiotensină de tip 1, care poate avea efecte benefice asupra oricărui receptor cardiac. remodelare.115

Mai multe analize retrospective ale studiilor clinice sau baze de date observaționale au sugerat că utilizarea statinelor la pacienții cu boală coronariană fie a scăzut incidența insuficienței cardiace, fie a redus mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă cunoscută. Având în vedere efectele benefice cunoscute ale statinelor asupra rezultatelor bolii coronariene și prevalența ridicată a bolii cardiace ischemice în studiile cu insuficiență cardiacă, aceste constatări nu sunt poate atât de surprinzătoare. Cu toate acestea, o analiză post-hoc prespecificată a TNT (Treating to New Targets), în care pacienții cu boală coronariană au fost randomizați la 10 mg/zi sau 80 mg/zi de atorvastatină și apoi urmați pentru o medie de 4,9 ani pentru evenimentele coronariene tradiționale (deces, infarct miocardic non-fatal), a arătat că pacienții cu insuficiență cardiacă anterioară au avut o rată mai mică de insuficiență cardiacă. istoric de insuficiență cardiacă care au fost tratați cu 80 mg/zi de atorvastatină în comparație cu grupul tratat cu 10 mg/zi (raport de risc, 0,87; interval de încredere 95%, 0,64 la 1,16; P = 0,34). Scăderea numărului de spitalizări cu insuficiență cardiacă a fost puțin probabil secundară unei reduceri a evenimentelor coronariene intermediare, în măsura în care o treime dintre pacienții internați pentru insuficiență cardiacă prezentau dovezi de angină pectorală sau infarct miocardic premergător în timpul perioadei de studiu.116 În plus față de aceste studii retrospective, mai multe studii prospective mici care au evaluat efectele statinelor asupra non-mortalității și asupra altor criterii de evaluare a efectelor surografice și a parametrilor clinici. biomarkeri ai inflamației) susțin, de asemenea, efectele benefice ale statinelor în insuficiența cardiacă (revizuite în Ramasubbu și colab.117).

Pe baza rezultatelor acestor studii promițătoare, au fost efectuate mai multe studii clinice mari cu rosuvastatina la pacienții cu insuficiență cardiacă. Studiul Rosuvastatin Impact on

Ventricular Remodeling Cytokines and Neurohormones (UNIVERSE) a examinat efectele rosuvastatinei (40 mg/zi) asupra remodelării VS la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă ischemică și neischemică. efecte asupra dimensiunii VS, fracției de ejecție VS sau neurohormonilor. Descoperiri similare au fost raportate în studiul Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA), în care 5011 pacienți (>60 de ani) cu insuficiență cardiacă din clasa funcțională II-IV NYHA de cauză ischemică au fost randomizați la 10 mg/zi de rosuvastatină față de placebo. obiectivul final (Figura 11-18, A), care a fost un compus al decesului din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral nefatal (HR 0,92, IC 95% 0,83 până la 1,02; P = 0,12). În plus, nu au existat diferențe semnificative în mai multe dintre obiectivele secundare, inclusiv mortalitatea de orice cauză (HR 0,95; 95% CI 0,86 până la 1,05; P = 0,31) și evenimentele coronariene (HR 0,92; 95% CI 0,82 până la 1,04; P = 0,18), în ciuda unei scăderi semnificative a colesterolului circulant și a scăderii scăzute a colesterolului. Proteina C reactivă (CRP). Aceste rezultate au fost surprinzătoare având în vedere efectele benefice cunoscute ale statinelor asupra evenimentelor coronariene la pacienții cu boală coronariană. Cu toate acestea, acesta

DECES DIN CAUZA CV, IMI NEFATAL,
AVC NEFATAL

TOATE PROVOCĂ MOARTE

Placebo	2285	2180	2085	1987	1913	1841	1744	1436	1055	523
Rosuvastatin	2289	2202	2115	2028	1935	1848	1750	1397	1045	518

FIGURA 11-18 Rezultatele studiilor CORONA și GISSI-HF. A, estimări Kaplan-Meier ale unui compozit de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral nefatal în studiul CORONA. B, estimări Kaplan-Meier ale tuturor cauzelor de deces în studiul GISSI-HF. (A, De la Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, și colab. Rosuvastatin la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă sistolica. N Engl J Med 2007;357:2248-2261. B, De la Gissi-HF Investigators. Efectul rosuvastatinului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (trial GISSI): placet dublu-blind, controlat aleatoriu proces Lancet 2008;372: 1231-1239.)

este de remarcat faptul că rata evenimentelor aterotrombotice a fost relativ scăzută în studiul CORONA și că majoritatea deceselor au fost cauzate de moarte subită sau de agravarea insuficienței cardiace, ceea ce reflectă faptul că populația de pacienți a fost formată din pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică, mai degrabă decât boala

arterială coronariană simptomatică. Astfel, obiectivul final compozit primar al studiului CORONA poate să nu fi surprins efectele benefice ale rosuvastatinei la acest grup vârstnic de pacienți cu insuficiență cardiacă avansată. Și într-adevăr, tratamentul cu rosuvastatină a dus la o scădere semnificativă a spitalizărilor cu insuficiență cardiacă, care a fost un obiectiv secundar prespecificat în studiul CORONA, terminând astfel speculațiile că tratamentul cu statine ar putea duce la agravarea insuficienței cardiace. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insuffi cienza cardiaca-Heart Failure (GISSI-HF) a investigat eficacitatea și siguranța rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA, indiferent de cauză și/sau fracția de ejecție VS. 2289), și a fost urmărit pentru o medie de 3,9 ani. Obiectivele principale ale studiului au fost timpul până la deces sau internarea la spital din motive cardiovasculare. După cum se arată în Figura 11-18, B, nu a existat nicio diferență semnificativă în probabilitatea decesului de orice cauză la pacienții care au fost tratați cu rosuvastatină în comparație cu grupul placebo (HR ajustat 1,00, IC 95,5% 0,898 la 1,122, P = 0,943). În plus, nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește obiectivul compozit al decesului sau al admiterii la spital din motive cardiovasculare (HR ajustat 1,01, IC 99% 0,908 până la 1,112, P = 0,903). De notat, 10% din populația totală din GISSI-HF a avut o fracție de ejecție VS mai mare de 40%. Deși acest subgrup a fost prea mic pentru a trage concluzii definitive cu privire la efectele statinelor în insuficiența cardiacă cu o FE păstrată, nu au existat diferențe de rezultate între acest subgrup în comparație cu rezultatele pentru grupul general. Într-un braț paralel al studiului GISSI-HF, pacienții randomizați cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA au primit acizi grași polinesaturați (PUFA) n-3 sau un placebo (vezi capitolul 24). Acest braț al GISSI-HF a arătat că a existat o scădere mică, dar semnificativă statistic, a decesului de orice cauză în grupul tratat cu PUFA n-3 în comparație cu grupul placebo (HR ajustat 0,91, IC 95,5% 0,833 până la 0,998], P = 0,041). S-a înregistrat și o reducere a numărului de spitalizări din motive cardiovasculare (HR ajustat 0,92, IC 99% 0,849 la 0,999, P = 0,009), ridicând posibilitatea ca suplimentarea alimentară cu acizi grași polinesaturați să poată beneficia pacienții cu insuficiență cardiacă.121 Astfel, luate împreună, rezultatele studiilor cu rol primar nu susțin aleatoriu pentru tratarea pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cu statine. Nu poate fi abordat în prezent dacă rezultatele negative ale acestor studii sunt secundare proprietăților hidrofile ale rosuvastatinei sau o adevărată lipsă a beneficiului tratamentului cu statine la pacienții cu insuficiență cardiacă. În consecință, statinele nu trebuie utilizate ca tratament primar pentru pacienții cu insuficiență cardiacă în afara ghidurilor de practică curente pentru tratamentul bolii coronariene.

Rezumat și perspective de viitor

În prezenta revizuire ne-am concentrat pe dovezi clinice și experimentale recente care sugerează că mediatorii inflamatori joacă un rol în progresia bolii în insuficiența cardiacă, în virtutea efectelor nocive pe care aceste molecule le exercită asupra inimii și circulației periferice. După cum sa discutat, concentrațiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale acestor molecule imită multe aspecte ale așa-numitului fenotip al insuficienței cardiace la animalele de experiment, inclusiv disfuncția VS, dilatarea VS, activarea expresiei genelor fetale, hipertrofia miocitelor cardiace și apoptoza miocitelor cardiace (vezi Caseta 11-2).

Astfel, analog cu rolul propus pentru neurohormoni, citokinele proinflamatorii par să reprezinte o altă clasă distinctă de molecule active biologic care pot contribui la progresia insuficienței cardiace. Cu toate acestea, încercările timpurii de a transpune aceste informații pe lângă pat nu numai că au fost dezamăgitoare, dar au dus în multe cazuri la agravarea insuficienței cardiace. În timp ce o interpretare a acestor constatări este că mediatorii inflamatori nu sunt ținte viabile în insuficiența cardiacă, pe baza argumentelor delimitate anterior, punctul de vedere compensator este că pur și simplu nu am vizat mediatorii proinflamatori cu agenți care să poată fi utilizați în siguranță în contextul insuficienței cardiace sau, alternativ, că vizarea unei singure componente a cascadei inflamatorii nu este suficientă ca și complexă în insuficiența cardiacă. Mai mult, este important să recunoaștem că toate terapiile aprobate în prezent pentru insuficiența cardiacă cronică, inclusiv terapia de resincronizare cardiacă (vezi capitolul 47), au un efect net benefic asupra elaborării mediatorilor inflamatori.122 În consecință, în studiile viitoare poate fi necesar să se utilizeze biomarkeri pentru a selecta

182 de pacienți cu insuficiență cardiacă care au inflamație continuă în ciuda terapiei medicale optime. Într-adevăr, o declarație de consens recentă I de la Comitetul de cercetare de traducere al Asociației de insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie a sugerat că este posibil să nu existe o cale inflamatorie comună care să caracterizeze toate diferitele forme de insuficiență cardiacă, iar CH 11 că, în continuare, ar fi important să se elaboreze abordări antiinflamatorii specifice pentru diferite tipuri și stadii de insuficiență cardiacă și să se determine formele specifice ale insuficienței cardiace activate. în ciuda începutului nefavorabil cu abordări antiinflamatorii țintite, strategiile care utilizează molecule mici care au un spectru larg de proprietăți antiinflamatorii și/sau strategii imunomodulatoare care restabilesc echilibrul rețelelor de gene proinflamatorii și antiinflamatorii sunt în prezent evaluate (de exemplu, pentraxinele, inhibitorii PI3Kγ, lectinele de legare a manozei și alții). Ca și în cazul tuturor abordărilor terapeutice în insuficiența cardiacă, singura modalitate de a răspunde cu adevărat la întrebarea dacă aceste tipuri de strategii antiinflamatorii vor avea vreo valoare adăugată în insuficiența cardiacă este prin studii clinice bine concepute.

REFERINȚE

Inferior, R. (1669). Tractatus de corde: de motu & colore sagnuinus et chyli in eum tran- fitu. Londra: Jacobi Alleftry.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., și colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 223, 236-241.

Wiley, SR și Winkles, JA (2003). TWEAK, un membru al superfamiliei TNF, este o citokină multifuncțională care leagă receptorul TweakR/Fn14. Cytokine Growth Factor Rev, 14, 241-249.

Pomerantz, BJ, Reznikov, LL, Harken, AH și colab. (2001). Inhibarea caspazei 1 reduce disfuncția ischemică miocardică umană prin inhibarea IL-18 și IL-1beta. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 2871-2876.

Sanada, S., Hakuno, D., Higgins, LJ, et al. (2007). IL-33 și ST2 cuprind un sistem de semnalizare critic indus biomecanic și cardioprotector. J Clin Invest, 117, 1538-1549.

Gulick, TS, Chung, MK, Pieper, SJ și colab. (1989). Interleukina 1 și factorul de necroză tumorală inhibă răspunsul p-adrenergic al miocitelor cardiace. Proc Natl Acad Sci USA, 86, 6753-6757.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Lee, J., et al. (1995). Expresia și semnificația funcțională a receptorilor factorului de necroză tumorală în miocardul uman. Circulation, 92, 1487-1493.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Lee, J., et al. (1996). Factor de necroză tumorală-a și receptori ai factorului de necroză tumorală în inima umană defectuoasă. Circulation, 93, 704-711.

Ramani, R., Mathier, M., Wang, P., et al. (2004). Inhibarea căilor mediate de receptorul 1 al factorului de necroză tumorală are efecte benefice într-un model murin de remodelare postischemică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H1369-H1377.

Olsson, I., Lantz, M., Nilsson, E., şi colab. (1989). Izolarea și caracterizarea unei proteine de legare a factorului de necroză tumorală din urină. Eur J Haematol, 42, 270-275.

Deswal, A., Petersen, NJ, Feldman, AM și colab. (2001). Citokine și receptori de citokine în insuficiența cardiacă avansată: o analiză a bazei de date de citokine din studiul vesnari-none (VEST). Tiraj, 103, 2055-2059.

Chorianopoulos, E., Heger, T., Lutz, M., şi colab. (2010). Proteina de 14 kDa inductibilă de FGF (Fn14) este reglată prin calea kinazei RhoA/ROCK în cardiomiocite și mediază activarea factorului nuclear-kappaB prin TWEAK. Basic Res Cardiol 105; 301-313.

Jain, M., Jakubowski, A., Cui, L., et al. (2009). Un nou rol al inductorului slab al apoptozei, asemănător factorului de necroză tumorală (TWEAK) în dezvoltarea disfuncției și insuficienței cardiace. Tiraj, 119, 2058-2068.

Dinarello, CA (1996). Bazele biologice pentru interleukina-1 în boală. Blood, 87, 2095-2147.

Francis, SE, Holden, H., Holt, CM, et al. (1998). Interleukina-1 în miocard și arterele coronare ale pacienților cu cardiomiopatie dilatată. J Mol Cell Cardiol, 30, 215-223.

Dinarello, CA (1991). Interleukina-1. În A. Thomson (Ed.), Manualul de citokine. Boston: Academic Press.

Dinarello, CA (1999). Interleukina-18. Methods, 19, 121-132.

Raeburn, CD, Dinarello, CA, Zimmerman, MA, et al. (2002). Neutralizarea IL-18 atenuează disfuncția miocardică indusă de lipopolizaharide. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 283, H650-H657.

Born, TL, Thomassen, E., Bird, TA și colab. (1998). Clonarea unei noi subunități de receptor, AcPL, necesară pentru semnalizarea interleukinei-18. J Biol Chem, 273, 29445-29450.

Kakkar, R. și Lee, RT (2008). Calea IL-33/ST2: țintă terapeutică și biomarker nou. Nat Rev Drug Discov, 7, 827-840.

Sabatine, MS, Morrow, DA, Higgins, LJ, et al. (2008). Roluri complementare pentru biomarkerii tulpinii biomecanice ST2 și peptida natriuretică de tip B prohormon N-terminal la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST. Tiraj, 117, 1936-1944.

Hirano, T. (1991). Interleukina-6. În A. Thomson (Ed.), Manualul de citokine. Boston: Academic Press.

Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., et al. (1986). ADN complementar pentru o nouă interleukină umană (BSF-2) care induce limfocitele B să producă imunoglobulină. Nature, 324, 73-78.

Finkel, MS, Hoffman, RA, Shen, L., și colab. (1993). Interleukina-6 (IL-6) ca mediator al miocardului uluit. Am J Cardiol, 71, 1231-1232.

Sehgal, PB (1996). Citokine de tip interleukină-6 in vivo: biodisponibilitate reglată. Proc Soc Exp Biol Med, 213, 238-247.

Eiken, HG, Oie, E., Damas, JK, et al. (2001). Exprimarea genei miocardice a factorului inhibitor al leucemiei, interleukina-6 și glicoproteina 130 în insuficiența cardiacă umană în stadiu terminal. Eur J Clin Invest, 31, 389-397.

Talwar, S., Squire, IB, Downie, PF, et al. (2000). Cardiotrofina-1 circulantă crescută în insuficiența cardiacă: relație cu parametrii disfuncției sistolice ventriculare stângi. Clin Sci (Londra), 99, 83-88.

Hirota, H., Yoshida, K., Kishimoto, T., et al. (1995). Activarea continuă a gp130, o componentă receptor de transducere a semnalului pentru citokinele înrudite cu interleukina 6, provoacă hipertrofie miocardică la șoareci. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 4862-4866.

Yoshida, K., Taga, T., Saito, M., et al. (1996). Întreruperea țintită a gp130, un traductor de semnal comun pentru familia de citokine interleukinei 6, duce la tulburări miocardice și hematologice. Proc Natl Acad Sci USA, 93, 407-411.

Aukrust, P., Ueland, T., Muller, F., et al. (1998). Niveluri circulante crescute de chemokine CC la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 97, 1136-1143.

Frantz, S., Ertl, G., & Bauersachs, J. (2008). Semnalizarea receptorului de tip Toll în inima ischemică. Front Biosci, 13, 5772-5779.

Chao, W. (2009). Semnalizarea receptorului de tip Toll: un modulator critic al supraviețuirii celulare și a leziunii ischemice în inimă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 296, H1-H12.

Mann, DL (2001). Factorul de necroză tumorală și miocardita virală: linia fină dintre răspunsurile imune înnăscute și inadecvate în inimă. Circulation, 103, 626-629.

Cowan, DB, Poutias, DN, del Nido, PJ, et al. (2000). Activarea independentă de CD14 a transducției semnalului cardiomiocitelor de către endotoxina bacteriană. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 279, H619-H629.

Frantz, S., Kelly, RA și Bourcier, T. (2001). Rolul TLR-2 în activarea factorului nuclear-kappa B prin stresul oxidativ în miocitele cardiace. J Biol Chem, 276, 5197-5203.

Li, M., Carpio, DF, Zheng, Y., şi colab. (2001). Un rol esențial al căii receptorului NF-kappa B/toll-like în inducerea expresiei genelor inflamatorii și de reparare a țesuturilor de către celulele necrotice. J Immunol, 166, 7128-7135.

Frantz, S., Kobzik, L., Kim, YD, şi colab. (1999). Expresia Toll4 (TLR4) în miocitele cardiace din miocardul normal și cu eșec. J Clin Invest, 104, 271-280.

Baumgarten, G., Knuefermann, P., Nozaki, N., et al. (2001). Expresia in vivo a mediatorilor proinflamatori în inima adultului după administrarea de endotoxină: rolul receptorului toll-like-4. J Infect Dis, 183, 1617-1624.

Nemoto, S., Vallejo, JG, Knuefermann, P., et al. (2002). Disfuncția ventriculară stângă indusă de lipopolizaharide de Escherichia coli: rolul receptorului-4 toll-like în inima mamiferelor adulte. Am J Physiol, 282, H2316-H2323.

Knuefermann, P., Nemoto, S., Misra, A., et al. (2002). Șoarecii cu deficit de CD14 sunt protejați împotriva inflamației cardiace induse de lipopolizaharide și a disfuncției ventriculare stângi. Circulation, 106, 2608-2615.

Sakata, Y., Dong, JW, Vallejo, JG, et al. (2007). Receptorul Toll-like 2 modulează funcția ventriculară stângă în urma leziunii de ischemie-reperfuzie. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H503-H509.

Oyama, J., Blais, C., Jr., Liu, X., et al. (2004). Reducerea leziunii miocardice-ischemie-reperfuzie la șoarecii cu deficit de receptor 4 toll-like. Circulaţie, 109, 784-789.

Shishido, T., Nozaki, N., Yamaguchi, S., et al. (2003). Toll-like receptor-2 modulează remodelarea ventriculară după infarctul miocardic. Circulaţie, 108, 2905-2910.

Riad, A., Jager, S., Sobirey, M., et al. (2008). Toll-like receptor-4 modulează supraviețuirea prin inducerea remodelării ventriculare stângi după infarctul miocardic la șoareci. J Immunol, 180, 6954-6961.

Bozkurt, B., Kribbs, S., Clubb, FJ, Jr., et al. (1998). Concentrațiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale factorului de necroză tumorală-a promovează disfuncția ventriculară stângă progresivă și remodelarea la șobolani. Circulation, 97, 1382-1391.

Seta, Y., Shan, K., Bozkurt, B., și colab. (1996). Mecanisme de bază în insuficiența cardiacă: ipoteza citokinelor. J Card Fail, 2, 243-249.

Tracey, KJ, Beutler, B., Lowry, SF și colab. (1986). Șoc și leziuni tisulare induse de cachectina umană recombinantă. Science, 234, 470-474.

Natanson, C., Eichenholz, PW, Danner, RL, et al. (1989). Provocările de endotoxină și factor de necroză tumorală la câini simulează profilul cardiovascular al șocului septic uman. J Exp Med, 169, 823-832.

Kubota, T., McTiernan, CF, Frye, CS, et al. (1997). Cardiomiopatie dilatată la șoarecii transgenici cu supraexpresie specifică cardiacă a factorului de necroză tumorală-alfa. Circ Res, 81, 627-635.

Franco, F., Thomas, GD, Giroir, BP și colab. (1999). Imagistica prin rezonanță magnetică și evaluarea invazivă a dezvoltării insuficienței cardiace la șoarecii transgenici cu expresia miocardică a factorului de necroză tumorală-alfa. Circulation, 99, 448-454.

Yokoyama, T., Vaca, L., Rossen, RD, et al. (1993). Baza celulară pentru efectele inotrope negative ale factorului de necroză tumorală-alfa în inima mamiferelor adulte. J Clin Invest, 92, 2303-2312.

Oral, H., Dorn, GW, II, & Mann, DL (1997). Sfingozina mediază efectele inotrope negative imediate ale factorului de necroză tumorală-alfa în miocitul cardiac de mamifer adult. J Biol Chem, 272, 4836-4842.

Balligand, JL, Ungureanu, D., Kelly, RA, et al. (1993). Funcția contractilă anormală din cauza inducerii sintezei de oxid nitric în miocitele cardiace de șobolan urmează expunerea la mediu condiționat de macrofage activat. J Clin Invest, 91, 2314-2319.

Mallat, Z., Heymes, C., Corbaz, A., et al. (2004). Dovezi pentru modificarea căii interleukinei 18 (IL)-18 în insuficiența cardiacă umană. FASEB J, 18, 1752-1754.

Schulz, R., Nava, E., & Moncada, S. (1992). Inducerea și potențiala relevanță biologică a unei sintetaze de oxid nitric independent de Ca2+ în miocard. Brit J Pharmacol, 105, 575-580.

Balligand, JL, Kelly, RA, Marsden, PA, et al. (1993). Controlul funcției celulelor musculare cardiace printr-un sistem de semnalizare endogen de oxid nitric. Proc Natl Acad Sci USA, 90, 347-351.

De Belder, AJ, Radomski, MW, Why, HJF, et al. (1993). Activitățile oxidului nitric sintetazei în miocardul uman. Lancet, 341, 84-86.

Kelly, RA, Ballingand, JL și Smith, TW (1996). Oxidul nitric și funcția cardiacă. Circ Res, 79, 363-380.

Rosenkranz-Weiss, P., Sessa, WC, Milstien, S., și colab. (1994). Reglarea sintezei de oxid nitric de către citokine proinflamatorii în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane. J Clin Invest, 223, 2236-2243.

Roberts, AB, Vodovotz, Y., Roche, NS, et al. (1992). Rolul oxidului nitric în efectele antagoniste ale factorului de creștere transformator-b și interleukinei-1b asupra ratei de bătaie a miocitelor cultivate. Mol Endocrinol, 6, 1921-1930.

Stuehr, DJ, Cho, HJ, Kwon, NS și colab. (1991). Purificarea și caracterizarea sintetazei oxid nitric macrofagilor induse de citokine: o flavoproteină care conține FAD și FMN. Proc Natl Acad Sci USA, 88, 7773-7777.

Mery, PF, Pavoine, C., Belhasses, L., et al. (1993). Oxidul nitric reglează curentul de Ca2+. J Biol Chem, 268, 26286-26295.

Shah, AM, Lewis, MJ și Henderson, AH (1991). Efectele 8-bromo-GMP asupra contracției și asupra răspunsului inotrop al mușchiului cardiac al dihorului. J Mol Cell Cardiol, 23, 55-64.

Finkel, MS, Oddis, CV, Jacob, TD și colab. (1992). Efecte inotrope negative ale citokinelor asupra inimii mediate de oxidul nitric. Science, 257, 387-389.

Kolesnick, RN (1991). Sfingomielina și derivații ca semnale celulare. Prog Lipid Res, 30, 1-38.

Sabbadini, RA, Mcnutt, W., Jenkins, G., et al. (1993). Sfingozina este endogenă mușchilor cardiaci și scheletici. Biochem Biophys Res Commun, 193, 752-758.

Sabbadini, RA, Betto, R., Teresi, A., et al. (1992). Efectele sfingozinei asupra eliberării de calciu din membrana reticulului sarcoplasmatic. J Biol Chem, 267, 15475-15484.

Yokoyama, T., Nakano, M., Bednarczyk, JL, et al. (1997). Factorul de necroză tumorală-a provoacă un răspuns hipertrofic de creștere în miocitele cardiace adulte. Circulation, 95, 1247-1252.

Sivasubramanian, N., Coker, ML, Kurrelmeyer, K., et al. (2001). Remodelarea ventriculară stângă la șoarecii transgenici cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation, 104, 826-831.

Krown, KA, Page, MT, Nguyen, C., și colab. (1996). Apoptoza indusă de factor de necroză tumorală în miocitele cardiace: implicarea cascadei de semnalizare a sfingolipidelor în moartea celulelor cardiace. J Clin Invest, 98, 2854-2865.

Bryant, D., Becker, L., Richardson, J., și colab. (1998). Insuficiență cardiacă la șoarecii transgenici cu expresia miocardică a factorului de necroză tumorală-a (TNF). Circulation, 97, 1375-1381.

Weber, KT (1989). Interstitiul cardiac în sănătate și boală: rețeaua de colagen fibrilar. J Am Coll Cardiol, 13(7), 1637-1652.

Engel, D., Peshock, R., Armstrong, RC, et al. (2004). Apoptoza miocitelor cardiace provoacă remodelare cardiacă adversă la șoarecii transgenici cu supraexpresie țintită a TNF. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H1303-H1311.

Haudek, SB, Taffet, GE, Schneider, MD, și colab. (2007). TNF provoacă apoptoza cardiomiocitelor și remodelarea cardiacă prin activarea căilor multiple de moarte celulară. J Clin Invest, 117, 2692-2701.

Abbate, A., Salloum, FN, Vecile, E., et al. (2008). Anakinra, un antagonist recombinant al receptorului de interleukină-1 uman, inhibă apoptoza în infarctul miocardic acut experimental. Circulation, 117, 2670-2683.

Dostal, DE și Baker, KM (1999). Sistemul renină-angiotensină cardiacă: conceptual sau un regulator al funcției cardiace? Circ Res, 85, 643-650.

Brasier, AR, Jamaluddin, M., Han, Y., et al. (2000). Angiotensina II induce transcripția genelor prin efecte dependente de tipul celular asupra factorului de transcripție al factorului nuclear-kappaB (NF-kappaB). Mol Cell Biochem, 212, 155-169.

Luft, FC (2001). Workshop: mecanisme și leziuni cardiovasculare în hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 37, 594-598.

Kalra, D., Baumgarten, G., Dibbs, Z., et al. (2000). Oxidul nitric provoacă expresia factorului de necroză tumorală alfa în miocardul felinei adulte printr-o cale dependentă de cgmp. Circulaţie, 102, 1302-1307.

Flesch, M., Hoper, A., Dell'Italia, L., și colab. (2003). Activarea și semnificația funcțională a sistemului renină-angiotensină la șoarecii cu supraexpresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală. Circulation, 108, 598-604.

Ferrari, R., Bachetti, T., Confortini, R., et al. (1995). Receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală la pacienții cu diferite grade de insuficiență congestivă. Circulation, 92, 1479-1486.

Anker, SD, Volterrnani, M., Egerer, KR, et al. (1998). TNF-a ca predictor al fluxului sanguin de vârf al picioarelor în insuficiența cardiacă cronică. QJ Med, 91, 199-203.

Fichtlscherer, S., Rossig, L., Breuer, S., şi colab. (2001). Antagonismul factorului de necroză tumorală cu etanercept îmbunătățește vasoreactivitatea endotelială sistemică la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 104, 3023-3025.

Zabel, P., Schade, FU, & Schlaak, M. (1993). Inhibarea formării endogene de TNF de către pentoxifilină. Immunbiol, 187, 447-463.

Sliwa, K., Skudicky, D., Candy, G., et al. (1998). Investigarea randomizată a efectelor pentoxifilinei asupra performanței ventricularului stâng în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Lancet, 351, 1091-1093.

Skudicky, D., Bergemann, A., Sliwa, K., et al. (2001). Efectele benefice ale pentoxifilinei la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și carvedilol: rezultatele unui studiu randomizat. Circulation, 103, 1083-1088.

Sliwa, K., Woodiwiss, A., Candy, G., et al. (2002). Efectele pentoxifilinei asupra profilurilor de citokine și a performanței ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă decompensată secundară cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 90, 1118-1122.

Sliwa, K., Woodiwiss, A., Kone, VN, et al. (2004). Terapia cardiomiopatiei ischemice cu agent imunomodulator pentoxifilină: rezultatele unui studiu randomizat. Circulation, 109, 750-755.

Skudicky, D., Sliwa, K., Bergemann, A., et al. (2000). Reducerea concentrațiilor plasmatice de Fas/APO-1 se corelează cu îmbunătățirea funcției ventriculare stângi la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică tratați cu pentoxifilină. Inima, 84, 438-439.

Sampaio, EP, Sarno, EN, Galilly, R., et al. (1991). Talidomida inhibă selectiv producția de factor de necroză tumorală alfa de către monocite umane stimulate. J Exp Med, 173, 699-703.

Moreira, AL, Sampaio, EP, Zmuidzinas, A., et al. (1993). Talidomida își exercită acțiunea inhibitoare asupra factorului de necroză tumorală-alfa prin îmbunătățirea degradării ARN mesager. J Exp Med, 177, 1675-1680.

Agoston, I., Dibbs, ZI, Wang, F., et al. (2002). Evaluarea preclinică și clinică a siguranței și eficacității potențiale a talidomidei în insuficiența cardiacă. J Card Fail, 8, 306-314.

Gullestad, L., Ueland, T., Fjeld, JG, et al. (2005). Efectul talidomidei asupra remodelării cardiace în insuficiența cardiacă cronică: rezultatele unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Circulation, 112, 3408-3414.

Remick, DG, Strieter, RM, Lynch, IJP și colab. (1989). Dinamica in vivo a expresiei genei a factorului de necroză tumorală murină. Cinetica suprimării induse de dexametazonă. Lab Invest, 60, 766-771.

Parrillo, JE, Cunnion, RE, Epstein, SE, et al. (1989). Un studiu controlat prospectiv randomizat cu prednison pentru cardiomiopatia dilatată. N Engl J Med, 321, 1061-1068.

Kapadia, S., Torre-Amione, G., Yokoyama, T., et al. (1995). Proteinele solubile de legare a factorului de necroză tumorală modulează efectele inotrope negative ale TNF-a in vitro. Am J Physiol, 37, H517-H525.

Deswal, A., Bozkurt, B., Seta, Y., et al. (1999). Un studiu de fază I a proteinei de fuziune a receptorului factorului de necroză tumorală (p75) (TNFR: Fc) la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 99, 3224-3226.

Bozkurt, B., Torre-Amione, G., Warren, MS, et al. (2001). Rezultatele terapiei țintite cu factor de necroză antitumorală cu etanercept (ENBREL) la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 103, 1044-1047.

Packer, M. (2001). Propunere pentru un nou punct final clinic pentru evaluarea eficacității medicamentelor și dispozitivelor în tratamentul insuficienței cardiace cronice. J Card Fail, 7, 176-182.

Mann, DL, McMurray, JJV, Packer, M., și colab. (2004). Terapia anti-citokine țintită la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulaţie, 109, 1594-1602.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală-(alfa), la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului terapiei anti-TNF împotriva insuficienței cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107, 3133-3140.

Homeister, JW, & Lucchesi, BR (1994). Activarea și inhibarea complementului în ischemia miocardică și leziunea de reperfuzie. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 34, 17-40.

Klein, B., & Brailly, H. (1995). Proteine care leagă citokinele: antagoniști stimulatori. Immunol Today, 16, 216-220.

Mann, DL, Bozkurt, B., Torre-Amione, G., et al. (2008). Efectul etanerceptului solubil al antagonistului TNF asupra bioactivității și stabilității factorului de necroză tumorală. Clin Transl Sci, 1, 142-145.

Frishman, JI, Edwards, CK, III, Sonnenberg, MG și colab. (2000). Interleukina-8 indusă de factorul de necroză tumorală (TNF)-alfa în culturile de sânge uman discriminează neutralizarea de către receptorii solubili de TNF p55 și p75. J Infect Dis, 182, 1722-1730.

Maury, CP și Teppo, AM (1989). Cachectina/factor de necroză tumorală-alfa în circulația pacienților cu boală reumatică. Int J Tissue React, 11, 189-193.

Aukrust, P., Yndestad, A., Damas, JK, et al. (2007). Mecanisme potențiale de beneficiu cu talidomidă în insuficiența cardiacă cronică. Am J Cardiovasc Drugs, 7, 127-134.

Gullestad, L., Aass, H., Fjeld, JG, et al. (2001). Terapie imunomodulatoare cu imunoglobulină intravenoasă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 103, 220-225.

McNamara, DM, Holubkov, R., Starling, RC și colab. (2001). Studiu controlat al imunoglobulinei intravenoase în cardiomiopatia dilatativă cu debut recent. Circulation, 103, 2254-2259.

Fadok, VA, Bratton, DL, Konowal, A., et al. (1998). Macrofagele care au ingerat celule apoptotice in vitro inhibă producția de citokine proinflamatorii prin mecanisme autocrine/paracrine care implică TGF-beta, PGE2 și PAF. J Clin Invest, 101, 890-898.

Babaei, S., Stewart, DJ, Picard, P., et al. (2002). Efectele terapiei VasoCare asupra inițierii și progresiei aterosclerozei. Ateroscleroza, 162, 45-53.

Aukrust, P., Ueland, T., Lien, E., et al. (1999). Rețeaua de citokine în insuficiența cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 83, 376-382.

Torre-Amione, G., Sestier, F., Radovancevic, B., et al. (2004). Efectele unei noi terapii de modulare a imunității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată: rezultatele unui studiu randomizat, controlat, de fază II. J Am Coll Cardiol, 44, 1181-1186.

Torre-Amione, G., Anker, SD, Bourge, RC și colab. (2008). Rezultatele unei terapii de imunomodulare nespecifică în insuficiența cardiacă cronică (trial ACCLAIM): un studiu randomizat controlat cu placebo. Lancet, 371, 228-236.

Ramasubbu, K., & Mann, DL (2006). Rolul emergent al statinelor în tratamentul insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 47, 342-344.

Khush, KK, Waters, DD, Bittner, V., și colab. (2007). Efectul atorvastatinei cu doze mari asupra spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă: analiza de subgrup a studiului de tratare la noi ținte (TNT). Circulation, 115, 576-583.

Ramasubbu, K., Estep, J., White, DL, et al. (2008). Baza experimentală și clinică pentru utilizarea statinelor la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică. J Am Coll Cardiol, 51, 415-426.

Krum, H., Ashton, E., Reid, C., și colab. (2007). Studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo al terapiei cu doze mari de inhibitori ai HMG CoA reductazei privind remodelarea ventriculară, citokinele proinflamatorii și parametrii neurohormonali la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice cronică. J Card Fail, 13, 1-7.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Gissi-HF, Investigatori (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1231-1239.

Gissi-HF, Investigatori (2008). Efectul acizilor grași polinesaturați n-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1223-1230.

Mann, DL (2002). Mediatorii inflamatori și inima în deficiență: trecut, prezent și viitorul previzibil. Circ Res, 91, 988-998.

Heymans, S., Hirsch, E., Anker, SD, și colab. (2009). Inflamația ca țintă terapeutică în insuficiența cardiacă? O declarație științifică a comitetului de cercetare translațională al Asociației pentru insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie. Eur J Heart Fail, 11, 119-129.

Weinberger, SR, Morris, TS, & Pawlak, M. (2000). Tendințele recente în tehnologia biocipurilor pentru proteine. Pharmacogenomics, 1, 395-416.

Gordon, S. (2002). Receptorii de recunoaștere a modelelor. Dublarea pentru răspunsul imun înnăscut. Cell, 111, 927-930.

CAPITOLUL 12

Stresul oxidativ și nitrozativ în insuficiența cardiacă

Douglas B. Sawyer, Chang-seng Liang și Wilson S. Colucci

Există acum dovezi că stresul oxidativ este crescut în insuficiența cardiacă, iar studiile experimentale sugerează că acest lucru poate contribui la modificările structurale și funcționale care conduc la progresia bolii. Înțelegerea noastră a rolului stresului oxidativ în disfuncția miocardică, deși în mare parte incompletă, continuă să crească. În acest capitol, vom trece în revistă dovezile pentru creșterea stresului oxidativ în insuficiența cardiacă, dovezile in vivo care sugerează un rol al stresului oxidativ în patogeneza insuficienței cardiace și studii recente in vitro care sugerează mecanisme potențiale prin care speciile reactive de oxigen (ROS) (vezi capitolul 15) ar putea media remodelarea miocardică și disfuncția contractilă (vezi capitolul 13).

SPECII REACTIVE DE OXIGEN, SISTEME ANTIOXIDANTE ȘI STRESS OXIDAT și nu au fenotip miocardic evident.4 Fiind singurul SOD localizat în mitocondrii, MnSOD joacă un rol critic în controlul ROS mitocondrial generat în timpul fosforilării oxidative normale (vezi discuția ulterioară). Fenotipul șoarecelui MnSOD knockout subliniază, prin urmare, importanța mitocondriilor ca sursă de ROS în miocard.

H_2O_2, produsul SOD, este manipulat de una dintre mai multe glutation peroxidaze (GPx) și/sau catalază. GPx sunt enzime care conțin seleniu care catalizează eliminarea H_2O_2 prin oxidarea glutationului redus (GSH), care este reciclat din glutationul oxidat (GSSG) de către

glutation reductază dependentă de NADPH (GRed). Activitatea GPx necesită cantități stoechiometrice de GSH și, prin urmare, nivelurile scăzute de GSH reduc activitatea GPx. GRed necesită NAD(P)H ca reductor pentru a recicla GSSG în GSH. În acest context, enzimele din calea pentozo-fosfatului și glucozo-6-fosfat dehidrogenaza (G6PD), enzima limitatoare de viteză din această cale, pot fi considerate enzime antioxidante auxiliare care sunt critice pentru apărarea antioxidantă celulară.6 Apar alte enzime antioxidante auxiliare care funcționează prin mecanisme distincte, cum ar fi hemooxidaza indusă și stresul indus de oxigenază. funcția citoprotectoare prin descompunerea hemului prooxidant în cantități echimolare de monoxid de carbon, biliverdină/bilirubină și fier feros liber. S-a demonstrat că monoxidul de carbon7 și bilirubina8 exercită efecte cardioprotectoare directe prin acțiunile lor antiinflamatorii și antioxidante respective. Supraexprimarea cardioselectivă a hemoxigenazei-1 s-a dovedit, de asemenea, că reduce dimensiunea infarctului și daunele inflamatorii și oxidative și atenuează remodelarea cardiacă postinfarct la animale după ocluzia arterei coronare și leziuni de reperfuzie.9-10

GPx-1, ca și MnSOD, este codificat în genomul nuclear, dar se localizează în mitocondrii. Șoarecii cu deficit de GPx-1 nu au nicio anomalie evidentă a funcției miocardice. GPx sunt enzime care conțin seleniu11, iar deficiența alimentară de seleniu, așa cum se întâmplă în unele zone din China, este asociată cu o cardiomiopatie dilatativă și insuficiență cardiacă. Există dovezi ale stresului oxidativ crescut la persoanele cu deficit de seleniu

și animale.12 Cu toate acestea, se pare că efectul deficienței de seleniu asupra inimii nu se datorează efectelor directe ale acestui stres oxidativ, ci poate din cauza infecțiilor virale cardiotrope care evoluează rapid către tulpini virulente într-o inimă cu deficit de seleniu.13 Un fenomen similar poate apărea la persoanele care suferă de SIDA, unde un factor de risc pentru insuficiența cardiacă este deficiența cardiacă14.

Glutationul este un antioxidant celular important (vezi Figura 12-1), atât ca cofactor pentru GPx, cât și ca captator direct al speciilor reactive de oxigen și azot. Celulele reînnoiesc GSH atât prin acțiunea glutation reductazei asupra GSSG, cât și prin sinteza de novo a GSH. Stresul oxidativ crescut scade raportul GSH/GSSG, care poate fi astfel utilizat ca o măsură a stresului oxidativ miocardic.15 Spre deosebire de nivelurile de produși de peroxidare a lipidelor, care pot reflecta stresul oxidativ în interiorul și/sau în afara celulei, raportul GSH/GSSG măsoară în mod specific stresul oxidativ intracelular. Alte proteine care conțin tiol, cum ar fi metalotioneina care se leagă de metal, au, de asemenea, funcții antioxidante semnificative prin eliminarea directă a ROS și pot juca, de asemenea, un rol în controlul stresului oxidativ în inima în deficiență.

Tioredoxina este, de asemenea, o proteină care conține tio. Aparține sistemului tioredoxină, care constă din tioredoxin reductază, tioredoxină, peroxiredoxină și NADPH.18 Ca și glutation S transferaza, hemoxigenaza-1 și NAD(P)H oxidoreductaza, acest sistem este inductibil de o varietate de stres oxidativ și de tioredoxină la pacienții cu miocardiopatii sunt crescute. iar în sângele circulant al pacienţilor cu insuficienţă cardiacă congestivă

(ICC).20 Tioredoxina este multifuncțională. Nu numai că exercită un efect antioxidant prin peroxidază de tioredoxină prin eliminarea ROS, dar interacționează și cu căi multiple de transducție a semnalului celular, inclusiv reglarea în jos a protein kinazei activate de mitogen p38 și a kinazei de reglare a semnalului apoptozei (ASK)-1, pentru a exercita un efect antiapoptotic. O parte a acțiunii sale cardioprotectoare este, de asemenea, mediată prin activarea hemoxigenazei-1 și a căii antiapoptotice Bcl-2.21 La fel ca metalotioneina, s-a demonstrat că inducerea tioredoxinei exercită un efect cardioprotector la animale după infarctul miocardic cronic21 sau cardiomiopatia indusă de adriamicină18.

Antioxidanții vitaminici joacă, de asemenea, un rol major în controlul cascadelor ROS și prevenirea reacțiilor în lanț ale radicalilor liberi. În special, a-tocoferolul și acidul ascorbic, vitaminele E și, respectiv, C, pot acționa sinergic pentru a preveni peroxidarea lipidelor și defalcarea membranei. a-Tocoferolul este o vitamina liposolubila care se concentreaza in membranele celulare. Prin grupul de cap inel aromatic atașat la lanțul său de hidrocarburi, a-tocoferolul este capabil să formeze un radical tocoferil „stabil" atunci când reacționează cu ROS și radicalii peroxi lipidici. Acidul ascorbic reacționează cu radicalii tocoferil, transformându-i astfel înapoi în tocoferol. Nivelurile circulante și tisulare de a-tocoferol au fost utilizate ca măsurători atât ale capacității antioxidante, cât și ale stresului oxidativ.15 În plus, a-tocoferolul a fost utilizat ca intervenție terapeutică în modelele animale de insuficiență cardiacă.22-23.

STRESUL OXIDATIV ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA UMĂ

Produșii de oxidare a mai multor molecule organice, inclusiv lipide, proteine și acizi nucleici, au fost utilizați pentru a demonstra stresul oxidativ în multe boli, inclusiv insuficiența cardiacă (Tabelul 12-1). În timp ce aceste metode pot fi criticate individual pentru nespecificitatea lor relativă, în mod colectiv, datele susțin concluzia că există o creștere a stresului oxidativ sistemic și miocardic la pacienții cu insuficiență cardiacă. Mai multe studii au arătat că produsele de peroxidare a lipidelor, cum ar fi malondialdehida (MDA)24 și 4-hidroxinonenal25, sunt crescute și nivelul tiolului total este scăzut la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică comparativ cu subiecții fără insuficiență cardiacă. Creșterea mieloperoxidazei plasmatice este asociată cu o probabilitate mai mare de apariție a pacienților cu IC mai avansate27. În plus, markerii de stres oxidativ pot avea o anumită valoare prognostică, deoarece se corelează cu agravarea clasei funcționale NYHA, cronicitatea bolii24, disfuncția cardiacă27 și nivelurile circulante ale altor markeri cu valoare prognostică, cum ar fi receptorul solubil al mieloxidă a tumorii27, de asemenea, factorul solubil al mieloperoxidazei. pare a fi un predictor independent al decesului, transplantului de inimă sau spitalizării IC.27 Nivelurile de pentan expirat, un produs volatil de peroxidare a lipidelor, sunt, de asemenea, crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă.29 Cu toate acestea, în timp ce nivelurile de pentan s-au normalizat la pacienții care iau captopril, acestea nu s-au normalizat cu alte enzime de conversie a angiotensinei, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA). Având în vedere beneficiul de clasă aparent al inhibitorilor ECA în insuficiența cardiacă, este greu de susținut că acest efect antioxidant este important din punct de vedere terapeutic. Pe o linie similară, Ghatak și colab. au arătat

că markerii circulanți ai stresului oxidativ s-au normalizat la pacienții cu insuficiență cardiacă după 4 săptămâni de terapie cu vitamina E30, deși până în prezent nu a existat niciun beneficiu demonstrabil al terapiei cu vitamina E timp de până la 12 săptămâni.31 Astfel, valoarea prognostică a acestor măsuri de stres oxidativ rămâne neclară în acest moment.

Creșterea stresului oxidativ miocardic în insuficiența cardiacă a fost demonstrată prin măsurători ale 8-izo-prostaglandinei F2a (8-izoprostani). 8-izoprostanii sunt o familie de izomeri ai prostaglandinei F2a formați prin peroxidarea acidului arahidonic printr-o reacție non-ciclooxigenază catalizată de radicali liberi.32 Spre deosebire de aldehidele reactive, hidroperoxizii lipidici și dienele conjugate, 8-izoprostanii au fost propuși peroxidării mai multor produse de lipi și, prin urmare, sunt mai stabili. indicator precis al stresului oxidativ in vivo.33 8-izoprostanii sunt crescuti în țesuturile supuse unui stres oxidativ crescut și pot fi extrași și măsurați cantitativ folosind mai multe metode, inclusiv

TABELUL 12—1 I Studii ale markerilor de stres oxidativ în insuficiența cardiacă umană

Abrevieri: BNP, brain-natriuretic peptide; CAD, boala coronariană; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; CRP, peptidă C-reactivă; IL-6, interlukin-6; GPx, glutation peroxidază; VS, ventriculul stâng; MDA, malonildialdehidă; NYHA, Asociația Inimii din New York; SOD, superoxid dismutază; TNF, factor de necroză tumorală.

un imunotest legat de enzime. Mallat și colab. au măsurat 8-izoprostanii în lichidul pericardic la pacienții cu IC de clasă funcțională NYHA I-III supuși unei intervenții chirurgicale pe cord deschis pentru boală ischemică sau valvulară.34 Ei au descoperit că nivelul de 8-izoprostani este corelat cu creșterea clasei funcționale NYHA la pacienții preoperator, în concordanță cu conceptul că agravarea insuficienței cardiace oxidative este asociată cu agravarea stresului meu cardiac oxidativ. 8-izoprostanele pericardice crescute se corelează, de asemenea, cu volumul diastolic al ventriculului stâng (LV) și cu activitățile metaloproteazelor matriceale și gelanoliza35 la pacienții cu CAD. Izoprostanii plasmatici și urinari se corelează, de asemenea, cu severitatea IC clinică, starea antioxidantă și BNP și IL-6.30 din sânge.

În plus față de produșii de peroxidare a lipidelor, produsele de oxidare a glicoproteinelor, proteinelor și ADN-urilor nucleare sunt crescute în HF, indicând stresul oxidativ crescut. Pentozidina serică, un produs final avansat de glicație, este un factor de risc independent pentru evenimente cardiace la pacienții cu

HF.37 Carboxilii din plasmă sunt, de asemenea, crescuti la pacienții cu IC mai simptomatică și sunt asociate cu proteina C-reactivă (CRP) și peptida natriuretică cerebrală (BNP) mai mare.38 Mai recent, 8-hidroxi-2'-deoxiguanozina (8-OHdG), care se formează atunci când ADN-ul este deteriorat oxidativ de către ROS, a fost găsită cel mai sensibil la stresul oxidativ. măsurată în plasmă, urină și țesut. 8-OHdG miocardic este crescut la animalele cu hipertrofie cardiacă39 și cardiomiopatie indusă de tahicardie.40 8-OHdG este crescut atât în ser, cât și în miocard la pacienții cu IC.41 Nivelurile plasmatice ale 8-OHdG se corelează cu clasa funcțională NYHA, cu funcția cardiacă și cu câțiva markeri biochimici HF, cum ar fi markeri biochimici HF, NF-NCD40 și TNCD42 plasmatici.

Acidul uric, produs de xantin oxidaza omniprezentă generatoare de ROS (vezi discuția ulterioară), a fost considerat ca un marker al stresului oxidativ în sistemul cardiovascular. Este eliberat din inima umană, cu o corelație inversă între gradientul transcardiac pozitiv al uricului.

188 acid și fracția de ejecție VS.43 Nivelurile crescute ale acidului uric seric sunt asociate cu creșterea presiunii de umplere cardiacă I și indice cardiac redus în IC,44 și se corelează cu clasificarea Kil-I lip în IM acut,45 NT-proBNP plasmatic în IC,44 și parametrii ai disfuncției diastolice ale pacienților cu disfuncție diastolică a morții sunt, de asemenea, independenți la pacienții cu disfuncție diastolică46. 12 IC moderată până la severă47 și pacienții cu risc crescut de boală cardiovasculară.48 Această asociere, totuși, este semnificativă numai atunci când hiperuricemia este un

marker al activității crescute a xantinoxidazei, dar nu și atunci când hiperuricemia este cauzată de insuficiența eliminării renale a acidului uric.49

Biopirinele sunt metaboliți oxidați ai bilirubinei, care sunt crescute în IC, probabil secundar disfuncției hepatice datorate congestiei venoase și/sau creșterea activității hemo-oxigenazei-1. Nivelurile de biopirină urinară sunt crescute și se corelează cu BNP din sânge și severitatea HF.50

STRES OXIDAT ȘI ANTIOXIDANT

TERAPIA LA MODELE ANIMALE DE INSUFICIENTA CARDIACA

Deși până în prezent nu există studii clinice pozitive la scară largă de terapie antioxidantă în insuficiența cardiacă, există mai multe studii despre stresul oxidativ și terapia antioxidantă în modelele animale de insuficiență cardiacă. Singal și colab., lucrând cu mai multe modele animale de insuficiență cardiacă, au caracterizat modificări ale stresului oxidativ miocardic și ale capacității antioxidante atât în hipertrofia miocardică, cât și în tranziția la insuficiență. Într-un model de hipertrofie miocardică stabilă după bandarea aortei abdominale, au găsit o creștere a activității SOD și GPx.51 Cu toate acestea, într-un model de supraîncărcare de presiune care duce la eșec la cobai, atât activitatea SOD, cât și GPx au scăzut în timpul etapei de eșec în asociere cu o scădere a raportului GSH/GSSG, în concordanță cu o creștere a stresului oxidativ miocardic52.

Singal și colab. au găsit, de asemenea, modificări similare ale capacității antioxidante și ale stresului oxidativ la șobolan târziu după infarctul miocardic (IM).15 Ca și în cazul supraîncărcării cu presiune, a existat o creștere mică a activității enzimelor antioxidante devreme după IM. Cu toate acestea, la fel ca și modelul de banding, târziu după IM au existat dovezi pentru creșterea stresului oxidativ. În perioada de la 4 până la 16 săptămâni după IM, a existat o scădere progresivă a funcției sistolice VS și o creștere a presiunii terminale diastolice. Aceste modificări ale funcției ventriculare au fost însoțite de (1) o scădere progresivă a activităților GPx și catalazei, (2) o creștere a peroxidării lipidelor miocardice, (3) o scădere a raportului GSH/GSSG și (4) scăderea nivelului de vitamina E. Activitatea SOD a fost scăzută doar la ultimul moment examinat. Astfel, atât în modelele de supraîncărcare cu presiune, cât și postIM de remodelare miocardică care duce la insuficiență cardiacă la rozătoare, există dovezi pentru creșterea stresului oxidativ și o scădere dezadaptativă a capacității enzimatice antioxidante care se corelează în timp cu scăderea funcției ventriculare. Observații similare au fost făcute într-un model animal mare de insuficiență cardiacă indusă de supraîncărcare de volum secundară insuficienței mitrale, în care au existat, de asemenea, dovezi ale nivelurilor miocardice crescute de produse de peroxidare a lipidelor, scăderea capacității enzimelor antioxidante și epuizarea vitaminei E.53

Măsura în care se produc modificări ale activității enzimelor antioxidante în inima umană defectuoasă este controversată. Două studii nu au raportat nicio scădere a activității SOD sau GPx în probele patologice din inimile umane explantate în momentul transplantului cardiac, în comparație cu controalele care nu eșuează.54-55. În schimb, activitatea MnSOD

s-a dovedit a fi redusă în inima umană în deficiență.56 Acest lucru pare să apară la un nivel posttranscripţional, deoarece expresia ARNm a MRNA este crescută în comparaţie cu eșantionul nedefectuos. exemplare. Discrepanţa dintre aceste studii în ţesutul cardiac uman defectuos poate reflecta diferenţe în inimile „de control", unde grade variabile de stres patologic și farmacologic pot fi factori de confuzie importanţi. Cu toate acestea, rămâne neclar dacă expresia scăzută a enzimelor antioxidante observată în modelele de rozătoare de insuficiență cardiacă (adică, scăderea SOD și GPx) contribuie la stresul oxidativ în inima umană în stadiul terminal. Cu toate acestea, în faţa producţiei crescute de ROS, lipsa unei creșteri a capacității antioxidante în inima umană defectuoasă reflectă cel mai probabil o stare de capacitate antioxidantă relativ inadecvată.

Mai multe studii pe animale au demonstrat acum beneficiile antioxidanţilor farmacologici în ceea ce privește dezvoltarea insuficienţei cardiace în contextul supraîncărcării hemodinamice (Tabelul 12-2). Interesant este că beneficiile variază în funcţie de model și de antioxidantul folosit. La câinii cu insuficiență mitrală indusă chirurgical, administrarea vitaminei E a prevenit parţial scăderea funcţiei ventriculare pe parcursul unui studiu de 4 luni.53 În timp ce administrarea de vitamina E a prevenit parţial reglarea în jos a activităţii GPx și a catalazei și creșterea MDA, scăderea activităţii SOD nu a fost prevenită. Administrarea vitaminei E are, de asemenea, efecte benefice în modelul de supraîncărcare a presiunii în bandă aortică la cobai.22 La animalele tratate cu tablete implantate de a-tocoferol, a existat o creștere măsurabilă a nivelurilor miocardice de a-tocoferol. Nu a existat nicio diferență în hipertrofia compensatorie care apare la primele momente de timp după banding. Cu toate acestea, la momentele târzii, administrarea de a-tocoferol a prevenit tranziţia la insuficienţa cardiacă, așa cum este evidenţiată prin creșterea presiunii de vârf dezvoltate a VS.

În cardiomiopatia de iepure indusă de stimulare, vitaminele antioxidante au redus nivelurile de GSSG/GSH și 8-OHdG din ţesut și au atenuat disfuncţia cardiacă asociată și reglarea descendentă a receptorilor P40. Suplimentul de vitamina E a îmbunătăţit, de asemenea, funcţia VS și a redus semnificativ 8-izoprostanii miocardici și s-au oxidat cu glutatione și cu acumulare de vitamina E cardiacă. Suplimentarea nu s-a dovedit a avea efecte semnificative asupra insuficienţei cardiace umane. Într-un studiu de 12 săptămâni controlat cu placebo, suplimentul de vitamina E nu a redus nivelurile plasmatice de MDA sau izoprostan.31 Nici nu a redus

Antioxidanţi cu efecte terapeutice în inima în deficiență

Cardiomiopatie

Setarea observaţiilor (specii)

Vitamina E a îmbunătăţit funcţia ventriculului stâng (LV) (câine).53 Vitamina E a îmbunătăţit funcţia contractilă.

Dilatatie redusa (sobolan).22

Vitamine antioxidante Insuficiență mitrală chirurgicală Supraîncărcare de presiune

sânge BNP, TNF-a sau norepinefrină, sau îmbunătățirea scorurilor la chestionarul de calitate a vieții la subiecți. Suplimentarea pe termen lung cu vitamina E nu a produs nici un efect asupra prevenirii primare a evenimentelor cardiovasculare la om.57

Într-un studiu de remodelare post-IM la șobolan, administrarea de probucol a scăzut nivelurile de stres oxidativ miocardic, a păstrat funcția sistolica miocardică și a îmbunătățit supraviețuirea animalelor. În schimb, ROS scavenger DMTU a prevenit dilatarea camerei și disfuncția pompei la șoarece după MI.59 Motivul diferențelor dintre efectele probucolului și DMTU în setarea post-MI rămâne de determinat, dar se datorează probabil abilităților relative de a ajunge la compartimentele intracelulare și de a elimina ROS specific. În orice caz, se pare că stresul oxidativ cronic crescut la nivelul miocardului poate juca un rol central în procesul de remodelare a miocardului care duce la insuficiență cardiacă. În mod colectiv, aceste studii și alte studii (vezi Tabelul 12-2) sugerează că deficitele în capacitatea antioxidantă în miocardul remodelat contribuie la creșterea stresului oxidativ și la progresia către insuficiență cardiacă.

SURSELE CELULARE ALE STRESSULUI OXIDATIV ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

Există multe surse potențiale de O2 și alte ROS în toate celulele eucariote și câteva dintre acestea par a fi importante în miocardul defect (Figura 12-2). Câteva sisteme enzimatice care generează O2- sunt prezente în miocard și unele dintre acestea pot produce cantități patofiziologice de O2- în inima în deficiență. Xantin oxidoreductaza, un membru al familiei molibdoenzimelor, este o sursă majoră de ROS în bolile cardiovasculare umane. Acest sistem enzimatic este format din două forme interconvertibile: xantin dehidrogenază și xantin oxidază; ambele sunt implicate în conversia hipoxantinei și xantinei în acid uric. Xantindehidrogenaza constitutivă utilizează NAD+ în primul rând ca acceptor de electroni, în timp ce xantinoxidaza inductibilă transferă electroni la oxigenul molecular, producând 4 unități de ROS per unitate de substrat transformat. În plus, xantin oxidoreductaza poate genera superoxid prin activitatea NADH oxidazei și poate produce acid azotic prin activități nitrat și nitritic reductazei.60 Astfel, activarea xantin-oxidoreductazei este de așteptat să provoace atât stres oxidativ, cât și nitrozativ. Expresia genică a xantin oxidazei este reglată de tensiunea oxigenului, citokine și glucocorticoizi și este crescută în inima insuficientă a pacienților cu cardiomiopatie dilatată61 și la șobolanii cu insuficiență cardiacă produsă fie de monocrotalină, fie de ocluzia arterei coronare62-63.

Pentru a studia importanța funcțională a producției de ROS indusă de xantinoxidază în insuficiența cardiacă, inhibitorii de xantinoxidază (alopurinol, oxipurinol și febuxostat) au fost studiati pe larg în cardiomiopatiile experimentale. Acești agenți reduc în mod uniform expresia și activitatea xantinoxidazei miocardice și atenuează producția de ROS în inima în deficiență. Ele îmbunătățesc, de asemenea, funcția cardiacă, dimensiunea VS, sensibilitatea receptorului p-adrenergic și cuplarea mecanicoenergetică miocardică (de exemplu, vezi

Ekelund și colab.64-65). De asemenea, modificările expresiei genelor fetale (vezi capitolul 2) și ale căii de manipulare a Ca2+ (vezi capitolul 3) observate în inima hipertrofiată și insuficientă sunt reduse de oxipurinol. În studiile mecanice mici în insuficiența cardiacă umană, alopurinolul a redus MDA plasmatică, a îmbunătățit răspunsul mediat de flux dependent de endoteliu,67,68 a redus consumul de oxigen miocardic și a îmbunătățit eficiența miocardică.61 De asemenea, în studiile acute și pe termen scurt, oxipurinolul a crescut fracția de ejecție a VS și

a redus volumul diastolic al VS.69 Cu toate acestea, inhibitorul de xantinooxidază nu a îmbunătățit un obiectiv primar compus OPT- CHF, obiectiv (mortalitate, morbiditate IC sau calitatea vieții) într-un studiu pe termen lung al pacienților cu IC sistolică simptomatică70. de studiu corelat cu rezultatele clinice. Mărimea îmbunătățirii funcției cardiace de către oxipurinol în insuficiența cardiacă cu supraîncărcare cu presiune depinde și de nivelul inițial al activității xantinoxidazei.71 Astfel, este posibil ca inhibitorii de xantinoxidază să exercite un efect benefic la pacienții cu acid uric seric crescut sau dacă sunt folosite doze mai mari de inhibitori de xantinoxidază pentru a produce o inhibiție mai mare a xantinoxidază. Sunt necesare studii suplimentare.

NAD(P)H oxidaza este o enzimă plasmalimală care mediază efectele dependente de ROS ale angiotensinei în celulele musculare netede vasculare.72 Activarea NAD(P)H oxidazei are ca rezultat o generare crescută de O2- în citosol. Acest complex enzimatic a fost descris pentru prima dată în neutrofile, unde este responsabil pentru explozia oxidativă care produce cantități mari de ROS citotoxice. Cu toate acestea, NAD(P)H oxidazele din alte tipuri de celule par să fie capabile să producă niveluri mult mai scăzute de ROS care pot acționa ca intermediari de semnalizare în căile de creștere.73 Studii recente au implicat această oxidază în răspunsul hipertrofic al miocitelor ventriculare (vezi discuția ulterioară).74-75.

Reacțiile de autooxidare neenzimatică ale mai multor molecule organice, inclusiv neurohormonii, pot contribui, de asemenea, la formarea ROS in vivo. Oxidarea norepinefrinei și epinefrinei la adrenocrom și O2- a fost propusă ca un mecanism pentru leziuni miocardice în prezența stimulării adrenergice cronice.76 Deoarece cantități mici de acid ascorbic pot preveni complet această reacție și există în mod clar efecte dăunătoare mediate de receptorii adrenergici directe ale stimulării adrenergice, indiferent dacă contribuie la stimularea adrenergică,777777. la insuficienta cardiaca. În plus, compușii tiolici, inclusiv cisteina și GSH, se pot autooxida pentru a forma O2-, în special în prezența metalelor de tranziție, cum ar fi fierul. Cardiotoxicitatea supraîncărcării cu fier este probabil o combinație a acestora plus cataliza chimiei Fenton pentru a genera radicali hidroxil. Mioglobina se poate autooxida, de asemenea, de la oximioglobină la metmioglobină cu eliberarea de O2-, iar aceasta poate fi o altă sursă de ROS având în vedere concentrația mare de mioglobină în miocitul ventricular.78

Dovezile tot mai mari susțin mitocondriile ca o sursă importantă de ROS miocardice în inima în deficiență (pentru revizuire vezi Tsutsui, 79). O mică fracțiune de electroni care intră în lanțul de transport de electroni mitocondrial „scurge" la oxigenul molecular pentru a forma O2- (Figura 12-3). Din cauza densității mitocondriilor din miocitele cardiace, acest

lucru poate duce la un flux mare de O2-. Ide și colab. au găsit dovezi convingătoare ale formării mitocondriale crescute de ROS în miocardul câinilor cu insuficiență cardiacă indusă de ritm rapid.80 Ca și în alte modele de insuficiență cardiacă, nivelurile de peroxidare a lipidelor au fost crescute în miocardul animalelor care suferă de defecțiuni comparativ cu martorii. Într-o formă de fracție mitocondrială, ei au examinat formarea de O2- folosind rezonanța electroparamagnetică (EPR) cu capcana de spin O2-5,5'-dimetil-1-pirolină-N-oxid (DMPO). Semnalul de spin DMPO, care este direct proporțional cu rata de formare a ROS, a fost de 2,8 ori mai mare în mitocondriile provenite de la inimile care au eșuat, comparativ cu martorii care nu au eșec. Acest lucru a fost asociat cu o scădere de aproximativ 50% a activității complexului I mitocondrial de transport de electroni, sugerând o decuplare funcțională a mitocondriilor care ar fi putut contribui la creșterea formării ROS. Astfel, cel puțin în acest model de insuficiență cardiacă există dovezi ale stresului oxidativ care se datorează, cel puțin parțial, formării mitocondriale crescute de O2-.

FIGURA 12-3 NAD(P)H oxidazele și mitocondriile ca surse de ROS în inimă. O NAD(P)H oxidază este exprimată în miocitele cardiace similar cu cea găsită în neutrofile și celulele vasculare. Oxidaza este compusă din cel puțin cinci subunități, cu două proteine de membrană care cuprind activitatea oxidazei și trei proteine citoplasmatice care servesc funcții de reglare. Complexul catalizează reducerea cu un electron a O2 la O2- cu NADPH sau NADH ca cofactor reducător. Lanțul mitocondrial de transport de electroni creează o forță motrice de protoni prin transferul de electroni de la NADH dehidrogenază (complexul I) și succinat dehidrogenază (complexul II) la ubichinonă (Q), formând astfel ubichinonă redusă (QH2). Ubichinona parțial redusă (Q-) este un radical care poate reduce O2 la O2-. Această „scurgere" de oxigen este o sursă potențial mare de ROS și a fost implicată în creșterea stresului oxidativ în insuficiența cardiacă (vezi textul).

EFECTELE STRESSULUI OXIDATIV ASUPRA STRUCTURII ȘI FUNCȚIILOR MIOCARDICE

Rolul ROS în remodelarea miocardică

O consecință a stresului oxidativ miocardic poate fi promovarea remodelării miocardice (vezi capitolul 15). În urma unei leziuni precum infarctul miocardic are loc o „remodelare" progresivă a miocardului viabil rămas, proces caracterizat prin mărirea camerei, subțierea miocardului și disfuncția pompei. Mai multe mecanisme contribuie la remodelarea miocardică, inclusiv hipertrofia miocitelor, alunecarea miocitelor, apoptoza miocitelor și/sau modificări ale turnover-ului și proprietăților matricei extracelulare (vezi capitolul 5). Stimulii pentru remodelarea ventriculară includ stresul crescut al peretelui, citokinele inflamatorii (vezi capitolul 11) și neurohormonii, inclusiv catecolaminele și angiotensina II. Studiile experimentale in vitro și in vivo au arătat că stresul oxidativ poate provoca

remodelarea miocardică și poate media multe dintre efectele stimulilor de remodelare, crescând posibilitatea ca ROS să joace un rol central în procesul de remodelare ventriculară.

ROS reglează căile de creștere în multe tipuri de celule, inclusiv sistemul cardiovascular (vezi Figura 12-2). După cum sa discutat anterior, efectul angiotensinei II asupra hipertrofiei celulelor musculare netede vasculare depinde de creșterea producției.

de O2- prin NADPH oxidază.81 De asemenea, efectele de creștere ale stimulilor care acționează prin intermediul proteinei mici care leagă GTP-ul ras par să fie mediate de creșterile O2-.82 ROS par să medieze răspunsuri de creștere similare în miocitele ventriculare. De exemplu, mici modificări ale stresului oxidativ celular în miocitele cardiace in vitro pot duce la modificări ale hipertrofiei miocitelor. Acidul dietilditiocarbamic (DDC) chelator de cupru inhibă activitatea CuZnSOD într-o manieră dependentă de concentrație, ceea ce duce la creșteri măsurabile ale nivelurilor celulare de O2, așa cum este evaluată prin chemiluminiscența lucigeninei sau reducerea tetrazoliului nitro-albastru (NBT).83. crește sinteza proteinelor și dimensiunea celulei și este asociată cu creșterea expresiei ARNm ANF și scăderea expresiei ARNm SERCA2. Toate efectele DDC au fost inhibate de antioxidanți și, astfel, susțin concluzia că creșterile mici ale stresului oxidativ intracelular pot provoca hipertrofie tipică a miocitelor.

ROS par să medieze efectul hipertrofic al tulpinii mecanice,84 un stimul bine cunoscut pentru hipertrofia miocitelor. Tulpina de amplitudine scăzută (5%) și mare (25%) a miocitelor cardiace provoacă creșteri dependente de amplitudine atât în formarea ROS, cât și a hipertrofiei miocitelor, iar efectul hipertrofic a fost inhibat de un SOD-mimetic. Spre deosebire de tulpina de amplitudine mare (așa cum s-a discutat mai târziu), nu a existat niciun efect al tulpinii de amplitudine mică asupra frecvenței apoptozei, măsurată prin TUNEL sau scara ADN. În mod similar, hipertrofia miocitelor stimulată de angiotensină II sau TNF-a este mediată de ROS85. Atât TNF-a, cât și angiotensina II cresc formarea ROS, iar efectele hipertrofice ale acestor stimuli sunt inhibate prin tratamentul concomitent cu antioxidanți solubili, inclusiv vitamina E. Deoarece formarea atât a angiotensinei II, cât și a TNF-a s-a dovedit a fi supusă mecanismelor mecanice. observațiile pot fi legate de observațiile similare făcute cu deformarea mecanică (vezi discuția anterioară). Stimularea receptorului a-adrenergic induce, de asemenea, formarea de ROS a miocitelor și stimulează hipertrofia miocitelor printr-o căi dependente de ROS.74 De asemenea, endotelina modulează expresia genei de răspuns precoce a miocitelor prin activarea dependentă de ROS a ras87 și ouabain provoacă hipertrofie prin activarea dependentă de ROS a unei căi care activează atât proteina ras87, cât și kinasogenă. (MAPK).88

În timp ce detaliile despre modul în care acești agoniști cresc formarea ROS a miocitelor rămân de elucidat, o literatură în creștere sugerează că este implicată o NAD(P)H oxidază (vezi figurile 12-3 și 12-4). De exemplu, la miocitele ventriculare izolate de șobolan adulți, inhibitorul NAD(P)H oxidazei difenilen iodonium previne complet activarea stimulată de

a1-adrenergic și endotelină a kinazei 1 și 2 reglate de semnal extracelular MAPK (ERK1/2). activarea stimulată de receptor a ERK1/2.

Neutrofila NAD(P)H oxidaza este un complex format din cel puțin patru subunități majore, inclusiv două componente care se întinde pe membrană (p22phox și gp91phox) și două componente citosolice (p67phox și p47phox) (pentru revizuire vezi Griendling81). Un sistem similar de oxidază a fost identificat în multe tipuri de celule din sistemul cardiovascular.89 Deși NAD(P)H oxidazele cardiovasculare păstrează o structură complexă enzimatică similară cu oxidaza neutrofilă cu patru subunități, structurile lor componente și caracteristicile biochimice sunt considerabil diferite. Folosind reacții în lanț de transcriptază inversă-polimerază (RT-PCR) și analiză Northern blot, expresia celor patru subunități majore ale NAD(P)H oxidazei (p22phox, gp91phox, p67phox și p47phox) a fost identificată în miocitele cardiace de șobolan. 74. susținând un rol pentru o NAD(P) H oxidază atât în hipertrofia vasculară cât și în cea miocardică.75-90.

Dozele supresoare de angiotensină II administrate subcutanat timp de 2 săptămâni au cauzat hipertrofie cardiacă care a fost asociată cu creșterea expresiei miocardice a unui program de gene fetale, creșterea ariei transversale a miocitelor și creșterea conținutului de colagen miocardic la șoarecii knockout de tip sălbatic, dar nu gp91phox. Astfel, NADPH oxidaza pare să joace un rol central în răspunsul hipertrofic cardiac la mai mulți neurohormoni și peptide (vezi Figura 12-4).

Spre deosebire de efectele de creștere ale nivelurilor scăzute de ROS generate de oxidaze specifice și care acționează prin sisteme de semnalizare specifice, niveluri mai mari de moarte celulară a miocitelor induse de ROS, care pot fi, de asemenea, importante în patofiziologia insuficienței cardiace. De exemplu, concentrații mari de DDC care conduc la aproximativ 50% inhibare a activității SOD în miocitele ventriculare de șobolan neonatal induc apoptoza miocitelor, așa cum este evaluată prin morfologia nucleară și colorarea TUNEL pentru fragmentarea ADN-ului. familie. La fel ca efectul hipertrofic al concentrațiilor scăzute de DDC, efectul apoptotic al concentrațiilor mai mari de DDC a fost prevenit de antioxidanți. Astfel, niveluri mai mari de stres oxidativ intracelular provoacă apoptoză dependentă de ROS în miocite.

Adăugarea directă a ROS la miocitele cardiace în cultură provoacă, de asemenea, apoptoză.91 În mod similar, antraciclinele cardiotoxice

192 sunt bine cunoscute că generează ROS92 intracelular și induc atât apoptoza miocitelor, cât și necroza într-o manieră I dependentă de doză (vezi capitolul 58). Apoptoza, dar nu necroza, ar putea fi inhibată prin adăugarea chelatorului de fier dexrazoxan, care este utilizat clinic în prevenirea cardiotoxicității antraciclinei.93 Aceste rezultate implică radicalii hidroxil CH12 formați prin reacția Fenton în apoptoza indusă de antracicline. Deși nu au fost examinați în mod specific, radicalii hidroxil pot explica și efectul apoptotic al O2- sau H2O2 extracelular în miocite ventriculare izolate. Astfel, multiple studii au arătat că stresul oxidativ poate provoca apoptoza miocitelor in vitro.

ROS par să medieze efectul apoptotic al tulpinii mecanice de nivel înalt asupra miocitelor cardiace. Cheng și colab. au arătat că formarea ROS crește în mușchii papilari supuși stresului oxidativ in vitro și este asociată cu creșterea apoptozei miocitelor.94 Aplicarea unei sarcini mecanice statice (aproximativ de șase ori stresul normal al peretelui diastolic) timp de 4 ore a crescut atât producția de O2- cât și frecvența apoptozei. Adăugarea unui donor de NO a scăzut nivelul de formare a ROS și frecvența apoptozei, sugerând astfel un rol mecanicist al ROS în apoptoza tulpinii. Dovezi mai directe pentru apoptoza dependentă de ROS în cazul sarcinii mecanice crescute provin din studiile efectuate în miocite ventriculare izolate. Întinderea mecanică ciclică în miocite cardiace izolate crește producția de ROS,84 și atunci când celulele sunt întinse la o amplitudine mare, există o creștere a numărului de miocite apoptotice, asociată cu o creștere a expresiei Bax. Tratamentul miocitelor cu un SOD-mimetic previne apoptoza indusă de întindere. Astfel, ROS par să medieze atât răspunsurile de creștere, cât și de moarte în miocitele cardiace.

Mecanisme ale fenotipului indus de ROS în miocitele cardiace

Mecanismul prin care creșterea ROS duce la hipertrofia miocitelor și apoptoza pare să implice activarea uneia sau mai multor proteine kinaze sensibile la stres din superfamilia MAPK95, despre care se știe că răspunde la ROS și activează atât hipertrofia, cât și apoptoza în miocite in vitro (vezi capitolul 2). Această familie de protein kinaze include ERK-uri și două subfamilii MAPK sensibile la stres (SR-MAPK-uri), p38-kinazele și kinazele c-Jun N-terminale (JNK). ERK-urile constau din p42 (ERK-1) și p44 (ERK-2). P38-kinazele constau din cel puțin șase izoforme (a1, a2, p1, p2, y și 8), izoformele a și p părând să predomine în miocitele cardiace. JNK-urile constau din proteine de 46-kDa sau 54-kDa.

ROS activează SR-MAPK-urile în sistemul cardiovascular. H2O2 activează p38-kinaza, JNK și ERK în miocitele ventriculare de șobolan neonatal.96 În inimile de șobolan perfuzate, H2O2 a activat SR-MAPK-urile, cu activarea minimă a ERK. Ischemia și ischemia/reperfuzia au activat selectiv SR-MAPK: p38-kinaza a fost activată atât de ischemie, cât și de ischemie/reperfuzie, în timp ce JNK-urile au fost activate de ischemie/reperfuzie și niciunul nu a activat ERK-uri. p38-kinazele și JNK-urile în timpul ischemiei/reperfuziei, crescând posibilitatea ca ROS specific să activeze diferențial SR-MAPK-uri specifice.

Posibilitatea ca SR-MAPK-urile să medieze efectele stresului oxidativ asupra creșterii miocitelor este susținută de studiile de supraexpresie in vitro și in vivo folosind constructe moleculare ale kinazelor sau activatorilor specifici și examinând efectul asupra creșterii miocitelor. De exemplu, în miocitele ventriculare de șobolan neonatal, supraexprimarea p38 kinazei(p) sau a JNK-urilor activă constitutiv determină un răspuns hipertrofic, în timp ce p38-kinaza(a) activă constitutiv provoacă apoptoză.98 Alte studii au folosit inhibitori farmacologici. De exemplu, un inhibitor al activării ERK scade răspunsul hipertrofic al miocitelor ventriculare la stimularea a-adrenergică99, iar această cale pare să fie activată de ROS generat de o oxidază NAD(P)H (vezi discuția anterioară). Inhibarea activării ERK crește, de asemenea, răspunsul apoptotic la ROS, sugerând că ERK-urile pot exercita și un efect de supraviețuire.91

Apoptoza indusă de stresul oxidativ pare să implice activarea JNK-urilor (vezi capitolul 6). În linia de celule cardiace H9C2, apoptoza indusă de stresul oxidativ este asociată cu activarea JNK-urilor, iar transfecția unei JNK dominante negative diminuează semnificativ amploarea apoptozei.100 În mod similar, leziunea miocardică indusă de ischemie/reperfuzie este asociată cu activarea JNK, iar blocantul/antioxidanții miocitar este inhibat de către blocantul miocardic. carvedilol, 101 susținând din nou un rol pentru JNK în leziunile miocitelor induse de ROS. Au fost propuse mecanisme similare pentru efectele benefice ale blocării receptorilor p în insuficiența cardiacă cronică, deși aceste speculații rămân nedovedite.

Mitocondriile sunt implicate într-un pas timpuriu în reglarea apoptozei în general și par a fi implicate în apoptoza indusă de stresul oxidativ în inimă prin eliberarea citocromului c din spațiul intermembranar (vezi capitolul 6). Eliberarea citocromului c activează caspaza 9 și caspaza 3 și pare să potențeze generarea mitocondrială de ROS, posibil prin efectele asupra transportului de electroni.102 Procesul de eliberare a citocromului c este modulat de familia de proteine Bcl-2 (pentru revizuire vezi Reed103). Membrii proapoptotici ai familiei Bcl-2 (Bax, Bad și Bak) interacționează cu membrana mitocondrială exterioară și permit eliberarea citocromului c și disiparea potențialului de membrană prin ceea ce a fost numit „tranziția porilor permeabilității mitocondriale". Membrii antiapoptotici ai familiei (de exemplu, Bcl-2 și Bcl-xL) inhibă eliberarea citocromului c mediată de Bax, activarea caspazei 3 și generarea de ROS. În miocitele tratate cu adăugare directă de ROS, activitatea p53 crește în asociere cu translocarea lui Bax și Bad din citosol în fracțiunea mitocondrială, cu eliberarea asociată a citocromului c.104. Interesant, se pare că O2- exogen induce apoptoza printr-o cale distinctă de H2O2. În timp ce tratamentul cu H2O2 a indus eliberarea mitocondrială a citocromului c și activarea caspazei 3, tratamentul cu xantină și xantinoxidază (în prezența catalazei) ca sursă de apoptoză indusă de O2, fără eliberarea citocromului c sau activarea caspazei 3. În schimb, O2-indusă și activarea apoptozei a fost implicată de apoptoza indusă de O2. inhibitorul de pancaspază Z-VAD-fmk. În schimb, creșterea O2 intracelulară prin inhibarea superoxid dismutazei crește expresia Bax, sugerând că poate fi implicată o cale mitocondrială. Împreună, aceste date sugerează că O2- extracelular și intracelular poate declanșa apoptoza prin căi distincte. Acest lucru nu ar fi surprinzător, deoarece O2 extracelular ar trebui să intre în celulă minim, având în vedere sarcina sa negativă și potențialul negativ al membranei de repaus. O2 extracelular ar putea declanșa apoptoza prin modificări ale interacțiunilor matrice/integrină. Efectul xantinei/xantin oxidazei extracelulare asupra detașării miocitelor în cultura de țesut sugerează un astfel de mecanism.83

Pe lângă acțiunile asupra receptorilor de moarte ale membranei celulare (calea extrinsecă) și eliberarea factorilor proapoptotici din mitocondrii (calea intrinsecă), ROS își poate exercita efectele apoptotice prin stres la reticulul endoplasmatic (ER) (pentru revizuire vezi Lee105). ER este un organel celular multifuncțional responsabil pentru procesarea post-translațională a proteinelor secretare și membranare nou sintetizate, menținerea homeostaziei calciului și producerea și stocarea glicogenului, steroizilor și a altor macromolecule. Când celula este expusă la stimuli neplăcuți, cum ar fi hipoxia, ischemia,

mutația genelor, insulta oxidativă sau neglicozilarea care măresc proteinele greșite pliate sau perturbă homeostazia intracelulară a Ca2+ în ER, are loc un proces adaptativ care cuplează încărcătura de proteine ER cu capacitatea de pliere a proteinei ER.106

Acest proces, cunoscut sub denumirea de răspuns proteic nepliat (UPR), este caracterizat prin reglarea în sus a chaperonelor ER, cum ar fi proteina reglată cu glucoză 78 (GRP78), eliberarea și activarea a trei proteine transmembranare cheie (protein kinaza R-like ER kinaza, enzima-1 care necesită inozitol și activarea factorului de transcripție 6) pentru a promova transcripția proteinei nepliate și a promova transcriptia genelor UPR. proteazomul ubiquitinic pentru degradare, care urmărește restabilirea homeostazei celulare.107 Cu toate acestea, dacă stimulii ER depășesc capacitatea UPR de a elimina proteinele desfășurate din ER, apare un răspuns dezadaptativ de suprasarcină ER (EOR). EOR este asociată cu inducerea transcripțională a proteinei omoloage C/EBP (CHOP), scindarea procaspazei 12 rezidente în ER la caspaza 12 activă și, eventual, moartea celulară programată prin activarea caspazei 9 și 3. Acum a fost demonstrat că UPR și EOR sunt activate nu numai în ischemia acută miocardică, ci și în ischemia miocardică acută/reperfuzie. insuficiență.107-109 S-a demonstrat că cardiomiopatia dilatată apare și la șoarecii transgenici care supraexprimă un receptor KDEL mutant pentru însoțitorii ER care sensibilizează celulele la stresul ER.110 Stresul ER este legat funcțional de activarea mediată de receptorul p-adrenergic a Ca++/calmodulină-dependentă. de norepinefrină și un anticorp anti-p1-adrenoceptor într-o cardiomiopatie autoimună.111 Acum s-au acumulat dovezi că UPR și producția de ROS sunt strâns legate,112 și că generarea de ROS are loc atât în amonte, cât și în aval față de țintele de semnalizare UPR, inclusiv depolarizarea membranei mitocondriale interioare112+. Calea fosfatidilinozitol-3 kinazei/Akt și proteinele familiei Bcl-2 sunt implicate în controlul apoptozei induse de stresul ER. Supraexprimarea cardiacă a metalotioneinei a prevenit atât inactivarea Akt, cât și inducerea stresului ER în cardiomiopatia alcoolică.114 De asemenea, tratamentul cu darbepoetină alfa a îmbunătățit activarea căii fosfatidilinozitol-3-kinazei/Akt și a redus apoptoza indusă de stres ER în autopeptide induse de p. cardiomiopatie.109 Fosforilarea Akt este antiapoptotică; inactivarea sa este asociată cu reducerea proteinelor Bcl de supraviețuire. Se știe că proteina bimakalim (Bim), care este sechestrată de proteina Bcl pentru supraviețuire în celulele sănătoase, poate fi eliberată atunci când nivelul proteinei Bcl este redusă și se translocă în membrana ER pentru a activa caspaza 12115 și fosfataza fosfatază-media indusă de stresul ER atât prin apoptoza fosfatază-media indusă de stres. Inducerea transcripției directe mediată de CHOP.116 În schimb, la animalele care supraexprimă Bcl-xL, stresul ER este redus pe măsură ce proteina antiapoptotică se leagă de Bim și inhibă translocarea acestuia în ER. PUMA (modulator p53-upregulated al apoptozei) este un alt membru proapoptotic omolog doar domeniul 3 al familiei de proteine Bcl-2, care s-a demonstrat a fi critic pentru apoptoza cardiomiocitelor indusă de stresul ER.117

Modificări induse de ROS în manipularea calciului

Miocitele izolate din inima în deficiență prezintă tranzitori intracelulari de Ca+2 marcat anormali, împreună cu modificări ale expresiei și/sau activității proteinelor de manipulare a

Ca+2,118 și aceste modificări se pot datora parțial stresului oxidativ. Contribuția proteinelor de manipulare a Ca+2 la disfuncția contractilă în inima în deficiență este discutată în detaliu în Capitolul 3. De remarcat, reglarea în jos a expresiei și activității Ca+2 ATPazei reticulului sarcoplasmatic (SERCA2) în inima în deficiență par să contribuie la disfuncția contractilă în insuficiența cardiacă. Mecanismul prin care ROS duce la scăderea activității SERCA2 poate implica scăderi ale expresiei proteinei, ca în culturile primare de miocite cardiace expuse la niveluri crescute de ROS83 și/sau modificări ale funcției proteinei din cauza modificărilor oxidative posttranslaționale (OPTM). În mușchiul neted vascular, peroxinitritul (ONOO) determină OPTM 193 al SERCA.119 Nivelurile scăzute de ONOO cresc activitatea enzimatică printr-o glutationare reversibilă a cisteinei 674, în timp ce niveluri mai mari de I de ONOO scad activitatea enzimatică prin sulfonilarea ireversibilă în același loc.

Există și alte efecte ale ROS asupra manipulării miocitelor Ca+2 care pot duce la modificări ale funcției contractile. ROS modifică tranzitorii CH 12 Ca+2 și cuplarea excitație-contracție în miocite izolate prin creșterea activității Na+/Ca+2 Q

schimbător, care în unele situații poate duce la supraîncărcare cu Ca+2.120 O creștere similară a activității schimbătorului Na+/Ca+2 poate fi observată în unele modele de insuficiență cardiacă. De exemplu, târziu după £ MI în inima iepurelui există o activitate crescută a schimbătorului Na+/Ca+2 =_ împreună cu o relație forță-frecvență deprimată.121 Studiile electrofiziologice în miocite izolate « au arătat, de asemenea, efecte directe ale speciilor reactive de oxigen și azot asupra canalului Ca2+ dependent de tensiune și a canalului de eliberare a calciului.

(/) aceste efecte directe ale ROS asupra proteinelor de manipulare a Ca+2 in vitro contribuie la cuplarea anormală a excitației-contracție și la contractilitatea în inima cu defecțiune cronică.

eu

Reglarea ROS a turnover-ului matricei interstițiale de către fibroblastele cardiace J1

După cum sa discutat în capitolul 5, un mecanism pentru | dilatarea camerei se face prin modificări ale matricei interstițiale a miocardului. Miocitele ventriculare individuale sunt cuplate mecanic la alte celule prin intermediul proteinelor matricei interstițiale care se conectează la sarcomer prin integrine și filamente intermediare. Ca și proteinele intracelulare, există o schimbare regulată a proteinelor matricei interstițiale, care este reglată de proteaze și de mecanismele de sinteză a proteinelor din celulele cardiace. Colagenul este componenta majoră a interstițiului care contribuie la integritatea structurală a miocardului. Continutul de colagen miocardic este reglat de echilibrul dintre sinteza si degradare, aceasta din urma datorita in primul rand actiunii metaloproteinazelor matriceale (MMP).124

Atât sinteza colagenului fibroblastelor cardiace, cât și activitatea MMP sunt reglate parțial de stresul oxidativ.125 Fibroblastele de la șobolani adulți sau neonatali crescuți în cultură

primară răspund atât la stresul oxidativ intracelular cât și extracelular cu scăderea expresiei ARNm a procolagenului și a sintezei de colagen. Mai mult, stresul oxidativ crește activitatea fibroblastelor MMP, măsurată prin zimografia în gel. Este posibil ca astfel de acțiuni să ducă la alunecarea miocitelor și dilatarea camerei și cuplarea mecanică celulă-celulă afectată și, prin urmare, să contribuie la anomalii atât în funcția sistolice, cât și în cea diastolică. Un rol al stresului oxidativ în reglarea matricei interstițiale a fost definit recent în inima șoarecelui. Devreme după IM a existat o expresie și activitate crescută a MMP-urilor, iar tratamentul cu un antioxidant (DMTU) a redus gradul de dilatare ventriculară și a suprimat activitatea MMP.59 Aceste rezultate au fost similare cu efectul unui inhibitor farmacologic al MMP-urilor și sugerează că strategiile antioxidante pot fi utile în prevenirea dilatației ventriculare în insuficiența cardiacă.

OXID NITRIC SI INTERACȚIA SA CU ROS

Oxidul nitric (NO) este, de asemenea, un radical liber și poate modifica răspunsul miocardic la stresul oxidativ atât direct, cât și indirect. NO este sintetizat în conversia L-argininei în L-citrulină de către o familie de sintetaze de oxid nitric (NOS). NO, un gaz cu radicali liberi, este tamponat în celulă prin reacții cu glutation și reacționează reversibil cu grupările sulfhidril ale proteinelor formând S-nitrozotioli ducând la modificări ale funcției proteice.126 Prin reacții chimice cu ROS, NO.

194 poate fie să scadă, fie să crească stresul oxidativ într-o celulă sau țesut. În circumstanțe normale, NO miocardic este pro-

Am dus la niveluri scăzute de NOS3. NOS3 este prezent în aproape toate tipurile de celule din miocard, inclusiv miocite, fibroblaste și celule endoteliale și este reglat de o interacțiune sensibilă la calciu cu calmodulina.127 Nitric inductibil.

CH12 oxid sintaza (NOS2) nu este reglată de Ca+2 și, atunci când este exprimată, este capabilă să producă niveluri ridicate de NO celular. Deși NOS2 este exprimat minim în miocardul normal, este indus de expunerea la citokine, hipoxie și alți stimuli atât în miocite, cât și în nonmiocite, din cauza activării unor factori de transcripție specifici și duce la o creștere marcată a producției de NO. cardiomiopatii.129

Nivelurile scăzute de NO, așa cum sunt formate de NOS3, pot reduce nivelul de stres oxidativ prin scăderea producției de O2- prin inhibarea enzimelor oxidative.130 Indirect, nivelurile scăzute de NO pot exercita, de asemenea, efecte benefice asupra remodelării miocardice. NO prin activarea guanilat-ciclazei poate inhiba semnalizarea și factorii de transcripție care reglează hipertrofia cardiacă. NO poate fi, de asemenea, capabil să promoveze supraviețuirea celulelor prin reglarea pașilor din cascada apoptotică, inclusiv proteazele.131 Șoarecii lipsiți de NOS3 au o funcție ventriculară mai proastă târziu după MI,132 în concordanță cu ideea că NO derivat din NOS3 este benefic pentru rezultatul eșec în inima nitrozativă.

Nivelurile mai ridicate de NO pot crește stresul oxidativ prin reacția cu O2- pentru a genera peroxinitrit (ONOO-), un radical liber care este toxic și cu viață mai lungă decât NO sau O2-

.133 ONOO- poate reacționa cu mulți constituenți celulari, inclusiv reziduurile de tirozină ale proteinelor susceptibile, cum ar fi MnSOD, provocând inactivarea ireversibilă 134 pe baza vitezei relative a superoxizilor. dismutază (SOD) și NO, formarea ONOO- este favorizată atunci când nivelurile de O2- sau NO sunt ridicate, sau nivelul de SOD este scăzut. Interesant, Xia și asociații au arătat că NOS2 este, de asemenea, capabil să catalizeze formarea de O2-,135, în special în cazul epuizării argininei. Astfel, expresia NOS2 poate contribui direct la formarea ROS (pentru revizuire vezi Zimmet136).

Mai multe studii experimentale au arătat că concentrațiile mari de NO pot avea efecte toxice directe asupra miocitelor cardiace in vitro. Efectul citotoxic al citokinelor asupra miocitelor ventriculare de șobolan adulți în cultură este inhibat de inhibitorul NOS L-NMMA.137 În mod similar, în miocitele ventriculare de șobolan neonatal, citokinele induc moartea celulară prin apoptoză dependentă de NO.138 Apoptoza indusă de citokine poate fi prevenită, astfel, fie prin implicarea unui inhibitor SOD-NOS2, fie prin implicarea NOS2. ONOO-. Mai mult, NOS2 pare să contribuie la apoptoza miocitelor care apare în situația insuficienței miocardice in vivo. În inima de șoarece defectă, târziu după MI, expresia NOS2 este crescută în miocardul îndepărtat, iar la șoarecii knockout NOS2 există mai puțină apoptoză a miocitelor, o funcție contractilă îmbunătățită și o supraviețuire crescută a animalelor, în comparație cu șoarecii de tip sălbatic cu IM de dimensiuni identice.139

Modelele animale de miocardită autoimună și virală (vezi capitolul 31) au implicat, de asemenea, un efect toxic direct al NO și ONOO- in vivo. În aceste modele există o inflamație masivă la nivelul miocardului care are ca rezultat necroza miocitară evidentă. Cantitatea de miocard necrotic și creșterea CK seric la șobolanii cu miocardită autoimună experimentală au fost reduse de aminoguanidină, un inhibitor al NOS2.140 Interesant, tratamentul cu aminoguanidină a scăzut, de asemenea, cantitatea de anion O2 format. Acest din urmă efect ar putea apărea fie prin producția de O2 dependentă de NOS2 în acest sistem, fie prin inactivarea MnSOD de către ONOO-.141

Atât aspectele bune, cât și cele rele ale NO au fost dezvăluite într-un model de miocardită virală când L-NAME a fost utilizat pentru a trata șoarecii cu miocardită virală.142 Soarecii au fost infectați cu coxsackievirus B3 în prezența dozelor crescânde de L-NAME. La cea mai mare doză de L-NAME, a existat o scădere a supraviețuirii șoarecilor. La o doză mică, totuși, L-NAME a îmbunătățit supraviețuirea și severitatea insuficienței cardiace și amploarea necrozei miocardice. Mecanismul exact care determină concentrația „optimă” de NO rămâne de determinat. Interesant, așa cum sa discutat anterior, apoptoza miocitelor indusă de întindere a fost inhibată prin adăugarea unui donor de NO.94 Coincidentă cu scăderea apoptozei a fost o scădere a nivelului de O2-. Există mai multe mecanisme potențiale pentru acest efect benefic al NO. La niveluri scăzute, NO poate reduce apoptoza prin inhibarea enzimelor specifice în calea de moarte celulară programată.131 O altă posibilitate este ca donatorul de NO să scadă producția de producție de ROS mitocondrial. După cum sa menționat anterior, NO scade respirația mitocondrială și consumul de oxigen miocardic și astfel controlează indirect rata producției de ROS.130

REZUMAT

Stresul oxidativ și nitrozativ sunt crescute sistemic și la nivelul miocardului pacienților cu insuficiență miocardică cronică. Cauza creșterii ROS în această situație este încă incomplet înțeleasă, dar este în mod clar multifactorială, incluzând producția crescută de ROS datorită activității metabolice crescute, producția stimulată de tulpina mecanică, activarea neurohormonală, citokinele inflamatorii și scăderea activității antioxidante. Pe baza studiilor atât in vitro, cât și in vivo, se pare că creșterile stresului oxidativ și nitrozitiv contribuie la remodelarea ventriculară și la disfuncția contractilă a inimii în deficiență.

Stresul oxidativ are multe efecte asupra structurii și funcției miocardice. Este clar că stresul oxidativ poate declanșa o serie de răspunsuri în miocite in vitro și că răspunsuri similare pot apărea in vivo în situații care conduc la disfuncție miocardică. Ca și în alte țesuturi, stresul oxidativ poate stimula atât creșterea, cât și moartea celulelor. Mecanismul prin care diferitele ROS activează căile de semnalizare celulară rămâne o zonă de investigare activă și promite să ofere noi ținte terapeutice pentru antioxidanții farmacologici.

Rămân multe întrebări fără răspuns despre rolul stresului oxidativ în insuficiența miocardică. În plus, rezultatele aplicării observațiilor preclinice pentru a dezvolta strategii terapeutice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă au fost dezamăgitoare. Este în mod clar nevoie de lucrări suplimentare. În dezvoltarea strategiilor terapeutice care vizează în mod specific stresul oxidativ, va trebui să înțelegem mai detaliat (1) contribuțiile relative ale scăderii activității antioxidante față de creșterea formării ROS; (2) situațiile în care stresul oxidativ și/sau nitrozativ contribuie la patogenia disfuncției miocardice in vivo; (3) ROS precis implicat; și (4) locul optim în cascadele ROS pentru a interveni pentru a preveni efectele adverse ale ROS asupra structurii și funcției miocardice. Progresele în înțelegerea noastră a enzimelor antioxidante și a tehnologiei de manipulare a acestor gene, precum și dezvoltarea modelelor animale pentru leziuni miocardice acute și cronice, sunt susceptibile de a oferi o nouă perspectivă asupra potențialei valori terapeutice a antioxidanților în tratamentul și prevenirea disfuncției miocardice.

REFERINȚE

McCord, JM și Fridovich, I. (1969). Superoxid dismutaza. O funcție enzimatică pentru eritrocupreina (hemocupreina). J Biol Chem, 244, 6049-6055.

Dale, DC, Boxer, L. și Liles, WC (2008). Fagocitele: neutrofile și monocite. Sânge, 112, 935-945.

Assem, M., Teyssier, JR, Benderitter, M., et al. (1997). Modelul activității enzimatice a superoxid dismutazei și modificările ARN în ventriculii inimii de șobolan după infarct miocardic. Am J Pathol, 151, 549-555.

Carlsson, LM, Jonsson, J., Edlund, T., et al. (1995). Șoarecii care nu au superoxid dismutază extracelulară sunt mai sensibili la hiperoxie. Proc Natl Acad Sci USA, 92, 6264-6268.

Li, Y., Huang, TT, Carlson, EJ, și colab. (1995). Cardiomiopatie dilatată și letalitate neonatală la șoarecii mutanți lipsiți de superoxid dismutază de mangan. Nat Genet, 11, 376-381.

Pandolfi, PP, Sonati, F., Rivi, R., et al. (1995). Perturbarea țintită a genei menajere care codifică glucoza 6-fosfat dehidrogenaza (G6PD): G6PD este nelipsită pentru sinteza pentozei, dar esențială pentru apărarea împotriva stresului oxidativ. EMBO J, 14, 5209-5215.

Motterlini, R., Gonzales, A., Foresti, R., et al. (1998). Monoxidul de carbon derivat din hemoxigenaza-1 contribuie la suprimarea răspunsurilor hipertensive acute in vivo. Circ Res, 83, 568-577.

Clark, JE, Foresti, R., Sarathchandra, P., et al. (2000). Bilirubina derivată din hemoxigenaza-1 ameliorează disfuncția miocardică postischemică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H643-H651.

Vulapalli, SR, Chen, Z., Chua, BH, et al. (2002). Supraexprimarea cardioselectivă a HO-1 previne disfuncția cardiacă indusă de I/R și apoptoza. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 283, H688-H694.

Liu, X., Pachori, AS, Ward, CA, și colab. (2006). Hemoxigenaza-1 (HO-1) inhibă remodelarea post-infarct miocardic și restabilește funcția ventriculară. FASEB J, 20, 207-216.

Rotruck, JT, Pope, AL, Ganther, HE și colab. (1973). Seleniu: rol biochimic ca component al glutation peroxidazei. Science, 179, 588-590.

Wu, J., & Xu, GL (1987). Conținutul de seleniu din plasmă, peroxidază de glutation trombocitar și activitatea superoxid dismutază a rezidenților din zona afectată de boala Kashin-Beck din China. J Trace Elem Electrolytes Health Dis, 1, 39-43.

Beck, MA, Shi, Q., Morris, VC, et al. (1995). Evoluția genomică rapidă a unui coxsackievirus B3 non-virulent la șoarecii cu deficit de seleniu are ca rezultat selecția de izolate virulente identice. Nat Med, 1, 433-436.

Kavanaugh-McHugh, AL, Ruff, A., Perlman, E., și colab. (1991). Deficiența de seleniu și cardiomiopatie în sindromul imunodeficienței dobândite. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 15, 347-349.

Hill, MF și Singal, PK (1996). Stresul antioxidant și oxidativ se modifică în timpul insuficienței cardiace ulterioare infarctului miocardic la șobolani. Am J Pathol, 148, 291-300.

Sato, M., Sasaki, M., & Hojo, H. (1995). Rolurile antioxidante ale metalotioneinei și mangan superoxid dismutază induse de factorul de necroză tumorală-alfa și interleukina-6. Arch Biochem Biophys, 316, 738-744.

Cai, L. (2007). Cardiomiopatia diabetică și prevenirea acesteia prin metalotioneină: dovezi experimentale, mecanisme posibile și implicații clinice. Curr Med Chem, 14, 2193-2203.

Shioji, K., Nakamura, H., Masutani, H., şi colab. (2003). Reglarea redox de către tioredoxină în bolile cardiovasculare. Antioxid Redox Signal, 5, 795-802.

Nimata, M., Kishimoto, C., Shioji, K., et al. (2003). Supreglarea proteinei de reglare redox, tioredoxină, în probele de biopsie endomiocardică ale pacienților cu miocardită și cardiomiopatii. Mol Cell Biochem, 248, 193-196.

Jekell, A., Hossain, A., Alehagen, U., et al. (2004). Niveluri circulante crescute de tioredoxină și stres în insuficiența cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 6, 883-890.

Koneru, S., Penumathsa, SV, Thirunavukkarasu, M., et al. (2009). Livrarea genei tioredoxinei-1 induce conservarea miocardică mediată de hemoxigenaza-1 după infarct cronic la șobolanii hipertensivi. Am J Hypertens, 22, 183-190.

Dhalla, AK, Hill, MF și Singal, PK (1996). Rolul stresului oxidativ în tranziția hipertrofiei la insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 28, 506-514.

Hamblin, M., Smith, HM și Hill, MF (2007). Suplimentarea alimentară cu vitamina E ameliorează insuficiența cardiacă în cardiomiopatia diabetică de tip I prin suprimarea generației miocardice de 8-izo-prostaglandine F2alfa și glutation oxidat. J Card Fail, 13, 884-892.

Diaz-Velez, CR, Garcia-Castineiras, S., Mendoza-Ramos, E., et al. (1996). Creșterea malondialdehidei în sângele periferic al pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă. Am Heart J, 131, 146-152.

Mak, S., Lehotay, DC, Yazdanpanah, M., și colab. (2000). Aldehidele nesaturate, inclusiv 4-OH-nonenal, sunt crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Card Fail, 6, 108-114.

McMurray, J., Chopra, M., Abdullah, I., et al. (1993). Dovezi ale stresului oxidativ în insuficiența cardiacă cronică la om. Eur Heart J, 14, 1493-1498.

Tang, WH, Brennan, ML, Philip, K., și colab. (2006). Nivelurile mieloperoxidazei plasmatice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am J Cardiol, 98, 796-799.

Ferrari, R., Bachetti, T., Confortini, R., et al. (1995). Receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală la pacienții cu diferite grade de insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 92, 1479-1486.

Sobotka, PA, Brottman, MD, Weitz, Z., și colab. (1993). Creșterea pentanului respirator în insuficiența cardiacă redusă de eliminarea radicalilor liberi. Free Radic Biol Med, 14, 643-647.

Ghatak, A., Brar, MJ, Agarwal, A., et al. (1996). Sistemul de radicali liberi oxi în insuficiența cardiacă și rolul terapeutic al vitaminei E orale. Int J Cardiol, 57, 119-127.

Keith, ME, Jeejeebhoy, KN, Langer, A., et al. (2001). Un studiu clinic controlat de suplimentare cu vitamina E la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Clin Nutr, 73, 219-224.

Liu, TZ, Stern, A. și Morrow, JD (1998). Izoprostanii: produse bioactive unice ale peroxidării lipidelor. O privire de ansamblu. J Biomed Sci, 5, 415-420.

Moore, K., & Roberts, LJ, II (1998). Măsurarea peroxidării lipidelor. Free Radic Res, 28, 659-671.

Mallat, Z., Philip, I., Lebret, M., et al. (1998). Niveluri crescute de 8-izo-prostaglandine F2alpha în lichidul pericardic al pacienților cu insuficiență cardiacă: un rol potențial al stresului oxidant in vivo în dilatația ventriculară și progresia către insuficiența cardiacă. Circulation, 97, 1536-1539.

Kameda, K., Matsunaga, T., Abe, N., et al. (2003). Corelarea stresului oxidativ cu activitatea metaloproteinazei matriceale la pacienții cu boală coronariană. Rol posibil pentru remodelarea ventriculului stâng. Eur Heart J, 24, 2180-2185.

Polidori, MC, Pratico, D., Savino, K., et al. (2004). Nivelurile plasmatice crescute de izoprostan F2 la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sunt corelate cu statutul antioxidant și severitatea bolii. J Card Fail, 10, 334-338.

Koyama, Y., Takeishi, Y., Arimoto, T., et al. (2007). Nivelul seric ridicat de pentozidină, un produs final de glicație avansată (AGE), este un factor de risc al pacienților cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 13, 199-206.

Amir, O., Paz, H., Rogowski, O., și colab. (2009). Nivelul seric de stres oxidativ se corelează cu parametrii clinici la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică cronică. Clin Cardiol, 32, 199-203.

Yamamoto, M., Yang, G., Hong, C., și colab. (2003). Inhibarea tioredoxinei endogene în inimă crește stresul oxidativ și hipertrofia cardiacă. J Clin Invest, 112, 1395-1406.

Shite, J., Qin, F., Mao, W., şi colab. (2001). Vitaminele antioxidante atenuează stresul oxidativ și disfuncția cardiacă în cardiomiopatia indusă de tahicardie. J Am Coll Cardiol, 38, 1734-1740.

Kono, Y., Nakamura, K., Kimura, H., et al. (2006). Niveluri crescute de deteriorare oxidativă a ADN-ului în ser și miocard la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circ J, 70, 1001-1005.

Watanabe, E., Matsuda, N., Shiga, T., et al. (2006). Semnificația nivelurilor de 8-hidroxi-2'-deoxiguanozină la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. J Card Fail, 12, 527-532.

Sakai, H., Tsutamoto, T., Tsutsui, T., şi colab. (2006). Nivelul seric al acidului uric, parţial secretat de inima în deficienţă, este un marker de prognostic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă. Circ J, 70, 1006-1011.

Kittleson, MM, St John, ME, Bead, V., şi colab. (2007). Nivelurile crescute de acid uric prezic compromisul hemodinamic la pacienţii cu insuficienţă cardiacă, independent de nivelurile de peptide natriuretice de tip B. Heart, 93, 365-367.

Kojima, S., Sakamoto, T., Ishihara, M., et al. (2005). Utilitatea prognostică a acidului uric seric după infarctul miocardic acut (studiul japonez al sindromului coronarian acut). Am J Cardiol, 96, 489-495.

Bergamini, C., Cicoira, M., Rossi, A., et al. (2009). Stresul oxidativ și hiperuricemia: fiziopatologie, relevanță clinică și implicații terapeutice în insuficiența cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 11, 444-452.

Anker, SD, Doehner, W., Rauchhaus, M., și colab. (2003). Acidul uric și supraviețuirea în insuficiența cardiacă cronică: validare și aplicare în stadializarea metabolică, funcțională și hemodinamică. Circulation, 107, 1991-1997.

Ioachimescu, AG, Brennan, DM, Hoar, BM, et al. (2008). Acidul uric seric este un predictor independent al mortalității de toate cauzele la pacienții cu risc crescut de boli cardiovasculare: un studiu de cohortă a bazei de date PreCIS (PreCIS). Artrita Rheum, 58, 623-630.

Ekundayo, OJ, Dell'italia, LJ, Sanders, PW și colab. (2009). Asocierea dintre hiperuricemie și insuficiență cardiacă incidentă în rândul adulților în vârstă: un studiu de potrivire a tendinței. Int J Cardiol, (Epub înainte de tipărire).

Hokamaki, J., Kawano, H., Yoshimura, M., şi colab. (2004). Nivelurile de biopirine urinare sunt crescute în raport cu severitatea insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 43, 1880-1885.

Gupta, M., & Singal, PK (1989). Capacitate antioxidantă mai mare în timpul unei hipertrofii cronice stabile ale inimii. Circ Res, 64, 398-406.

Dhalla, AK și Singal, PK (1994). Modificări antioxidante în inimile de cobai hipertrofiate și eșuate. Am J Physiol, 266, H1280-H1285.

Prasad, K., Gupta, JB, Kalra, J., et al. (1996). Stresul oxidativ ca mecanism al insuficienței cardiace în supraîncărcarea cronică de volum la modelul canin. J Mol Cell Cardiol, 28, 375-385.

Baumer, AT, Flesch, M., Wang, X., şi colab. (2000). Enzime antioxidante în inimile umane cu cardiomiopatie dilatată idiopatică. J Mol Cell Cardiol, 32, 121-130.

Dieterich, S., Bieligk, U., Beulich, K., şi colab. (2000). Expresia genică a enzimelor antioxidante în inima umană: expresie crescută a catalazei în inima în stadiu terminal. Tiraj, 101, 33-39.

Sam, F., Kerstetter, DL, Pimental, DR, et al. (2005). Creșterea producției de specii reactive de oxigen și modificări funcționale ale enzimelor antioxidante în miocardul uman cu defecțiune. J Card Fail, 11, 473-480.

Lonn, E., Bosch, J., Yusuf, S., și colab. (2005). Efectele suplimentării pe termen lung cu vitamina E asupra evenimentelor cardiovasculare și cancerului: un studiu controlat randomizat. JAMA, 293, 1338-1347.

Sia, YT, Parker, TG, Liu, P., și colab. (2002). Supraviețuire îmbunătățită post-infarct miocardic cu probucol la șobolani: efecte asupra funcției ventriculare stângi, morfologie, stres oxidativ cardiac și expresie a citokinelor. J Am Coll Cardiol, 39, 148-156.

Kinugawa, S., Tsutsui, H., Hayashidani, S., et al. (2000). Tratamentul cu dimetiltiouree previne remodelarea ventriculului stâng și eșecul după infarctul miocardic experimental la șoareci: rolul stresului oxidativ. Circ Res, 87, 392-398.

Berry, CE și Hare, JM (2004). Xantin oxidoreductaza și boli cardiovasculare: mecanisme moleculare și implicații patofiziologice. J Physiol, 555, 589-606.

Cappola, TP, Kass, DA, Nelson, GS și colab. (2001). Alopurinolul îmbunătățește eficiența miocardică la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 104, 2407-2411.

de Jong, JW, Schoemaker, RG, de Jonge, R., et al. (2000). Expresie și activitate îmbunătățite a xantinei oxidoreductazei în inima afectată. J Mol Cell Cardiol, 32, 2083-2089.

Engberding, N., Spiekermann, S., Schaefer, A., și colab. (2004). Alopurinolul atenuează remodelarea și disfuncția ventriculară stângă după infarct miocardic experimental: o nouă acțiune pentru un medicament vechi? Circulation, 110, 2175-2179.

Ekelund, UE, Harrison, RW, Shokek, O., et al. (1999). Alopurinolul intravenos scade consumul de oxigen miocardic și crește eficiența mecanică la câinii cu insuficiență cardiacă indusă de stimulare. Circ Res, 85, 437-445.

Amado, LC, Saliaris, AP, Raju, SV, et al. (2005). Inhibarea xantinei oxidazei ameliorează disfuncția cardiovasculară la câinii cu insuficiență cardiacă indusă de stimulare. J Mol Cell Cardiol, 39, 531-536.

Minhas, KM, Saraiva, RM, Schuleri, KH, et al. (2006). Inhibarea xantinei oxidoreductazei determină remodelare inversă la șobolani cu cardiomiopatie dilatată. Circ Res, 98, 271-279.

Doehner, W., Schoene, N., Rauchhaus, M., și colab. (2002). Efectele inhibării xantinei oxidazei cu alopurinol asupra funcției endoteliale și a fluxului sanguin periferic la pacienții

hiperuricemici cu insuficiență cardiacă cronică: rezultate din 2 studii controlate cu placebo. Circulation, 105, 2619-2624.

Farquharson, CA, Butler, R., Hill, A., și colab. (2002). Alopurinolul îmbunătățește disfuncția endotelială în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 106, 221-226.

Cingolani, HE, Plastino, JA, Escudero, EM, et al. (2006). Efectul inhibării xantinei oxidazei asupra fracției de ejecție la pacienții cu insuficiență cardiacă: studiu La Plata. J Card Fail, 12, 491-498.

Hare, JM, Mangal, B., Brown, J., și colab. (2008). Impactul oxipurinolului la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică. Rezultatele studiului OPT-CHF. J Am Coll Cardiol, 51, 2301-2309.

Kogler, H., Fraser, H., McCune, S., și colab. (2003). Îmbunătățirea disproporționată a contractilității miocardice de către inhibitorul de xantină oxidază, oxipurinol, în miocardul de șobolan defect. Cardiovasc Res, 59, 582-592.

Griendling, KK, Minieri, CA, Ollerenshaw, JD, et al. (1994). Angiotensina II stimulează activitatea NADH și NADPH oxidază în celulele musculare netede vasculare cultivate. Circ Res, 74, 1141-1148.

Griendling, KK și Ushio-Fukai, M. (1998). Controlul redox al proliferării mușchilor netezi vasculari. J Lab Clin Med, 132, 9-15.

Xiao, L., Pimentel, DR, Wang, J., et al. (2002). Rolul speciilor reactive de oxigen și al NAD(P)H oxidazei în semnalizarea receptorilor alfa(1)-adrenergici în miocitele cardiace de șobolan adulți. Am J Physiol Cell Physiol, 282, C926-C934.

Bendall, JK, Cave, AC, Heymes, C., și colab. (2002). Rolul pivot al unei gp91(phox)-conținând NADPH oxidază în hipertrofia cardiacă indusă de angiotensină II la șoareci. Tiraj, 105, 293-296.

Singal, PK, Dhillon, KS, Beamish, RE și colab. (1982). Leziuni ale celulelor miocardice și modificări cardiovasculare datorate perfuziei iv de adrenocrom la șobolani. Br J Exp Pathol, 63, 167-176.

Singh, K., Communal, C., Sawyer, DB, et al. (2000). Reglarea adrenergică a apoptozei miocardice. Cardiovasc Res, 45, 713-719.

Goto, T. și Shikama, K. (1974). Autooxidarea oximioglobinei native din mușchiul inimii bovine. Arch Biochem Biophys, 163, 476-481.

Tsutsui, H., Kinugawa, S. și Matsushima, S. (2009). Stresul oxidativ mitocondrial și disfuncția în remodelarea miocardică. Cardiovasc Res, 81, 449-456.

Ide, T., Tsutsui, H., Kinugawa, S., et al. (1999). Complexul I mitocondrial de transport de electroni este o sursă potențială de radicali liberi de oxigen în miocardul defect. Circ Res, 85, 357-363.

Griendling, KK, Sorescu, D., & Ushio-Fukai, M. (2000). NAD(P)H oxidaza: rol în biologia și bolile cardiovasculare. Circ Res, 86, 494-501.

Irani, K., Xia, Y., Zweier, JL, et al. (1997). Semnalizarea mitogenă mediată de oxidanți în fibroblastele transformate cu Ras. Science, 275, 1649-1652.

Siwik, DA, Tzortzis, JD, Pimental, DR, et al. (1999). Inhibarea superoxid dismutazei cupru-zinc induce creșterea celulelor, fenotipul hipertrofic și apoptoza în miocitele cardiace de șobolan neonatal in vitro. Circ Res, 85, 147-153.

Pimentel, DR, Amin, JK, Xiao, L., et al. (2001). Speciile reactive de oxigen mediază răspunsurile hipertrofice și apoptotice dependente de amplitudine la întinderea mecanică în miocitele cardiace. Circ Res, 89, 453-460.

Nakamura, K., Fushimi, K., Kouchi, H., et al. (1998). Efectele inhibitoare ale antioxidanților asupra hipertrofiei miocitelor cardiace de șobolan neonatal indusă de factorul de necroză tumorală-alfa și angiotensina II. Circulation, 98, 794-799.

Leri, A., Claudio, PP, Li, Q., et al. (1998). Eliberarea mediată de întindere a angiotensinei II induce apoptoza miocitelor prin activarea p53 care îmbunătățește sistemul local renină-angiotensină și scade raportul proteinei Bcl-2-la-Bax în celulă. J Clin Invest, 101, 1326-1342.

Cheng, TH, Shih, NL, Chen, SY, și colab. (1999). Speciile reactive de oxigen modulează expresia genei c-fos indusă de endotelină în cardiomiocite. Cardiovasc Res, 41, 654-662.

Kometiani, P., Li, J., Gnudi, L., et al. (1998). Căile multiple de transducție a semnalului leagă Na+/K+-ATPaza de genele legate de creștere din miocitele cardiace. Rolurile Ras și protein kinazelor activate de mitogeni. J Biol Chem, 273, 15249-15256.

Bedard, K. și Krause, KH (2007). Familia NOX a NADPH oxidazelor generatoare de ROS: fiziologie și patofiziologie. Physiol Rev, 87, 245-313.

Wang, HD, Xu, S., Johns, DG și colab. (2001). Rolul NADPH oxidazei în răspunsul la stresul hipertrofic și oxidativ vascular la angiotensina II la șoareci. Circ Res, 88, 947-953.

Aikawa, R., Komuro, I., Yamazaki, T., et al. (1997). Stresul oxidativ activează kinazele extracelulare reglate de semnal prin Src și Ras în miocite cardiace cultivate de șobolani nou-născuți. J Clin Invest, 100, 1813-1821.

Sawyer, DB, Fukazawa, R., Arstall, MA, et al. (1999). Apoptoza indusă de daunorubicină în miocitele cardiace de șobolan este inhibată de dexrazoxan. Circ Res, 84, 257-265.

Speyer, JL, Green, MD, Kramer, E., și colab. (1988). Efectul protector al bispiperazinedionei ICRF-187 împotriva toxicității cardiace induse de doxorubicină la femeile cu cancer de sân avansat. N Engl J Med, 319, 745-752.

Cheng, W., Li, B., Kajstura, J., şi colab. (1995). Moartea programată a celulelor miocitelor indusă de întindere. J Clin Invest, 96, 2247-2259.

Sugden, PH și Clerk, A. (1998). Protein kinaze activate de mitogen „responsive la stres" (kinaze N-terminale c-Jun și protein kinaze activate de mitogen p38) în miocard. Circ Res, 83, 345-352.

Clerk, A., Michael, A., & Sugden, PH (1998). Stimularea sub-familiilor multiple de protein kinaze activate de mitogeni prin stresul oxidativ și fosforilarea proteinei mici de șoc termic, HSP25/27, în miocitele ventriculare neonatale. Biochem J, 333, 581-589.

Clerk, A., Fuller, SJ, Michael, A., et al. (1998). Stimularea proteine kinazelor activate de mitogen „reglate de stres" (protein kinaze activate de stres/kinaze N-terminale c-Jun și protein kinaze activate de p38-mitogen) în inimile de șobolan perfuzate prin stres oxidativ și de altă natură. J Biol Chem, 273, 7228-7234.

Wang, Y., Su, B., Sah, VP, et al. (1998). Hipertrofia cardiacă indusă de protein kinaza kinaza 7 activată de mitogen, un activator specific pentru kinaza c-Jun NH2-terminală în celulele musculare ventriculare. J Biol Chem, 273, 5423-5426.

Xiao, L., Pimental, DR, Amin, JK, și colab. (2001). MEK1/2-ERK1/2 mediază hipertrofia stimulată de receptorul alfa1-adrenergic la miocitele ventriculare de șobolan adulți. Am J Physiol, 33, 779-787.

Turner, NA, Xia, F., Azhar, G., și colab. (1998). Stresul oxidativ induce fragmentarea ADN-ului și activarea caspazei prin calea kinazei terminale c-Jun NH2 în celulele musculare cardiace H9c2. J Mol Cell Cardiol, 30, 1789-1801.

Yue, TL, Ma, XL, Gu, JL și colab. (1998). Carvedilolul inhibă activarea protein kinazei activate de stres și reduce leziunile de reperfuzie în inima perfuzată de iepure. Eur J Pharmacol, 345, 61-65.

Reed, JC (1997). Citocromul c: nu pot trăi cu el — nu pot trăi fără el. Cell, 91, 559-562.

Reed, JC, Jurgensmeier, JM și Matsuyama, S. (1998). Proteinele familiei Bcl-2 și mitocondriile. Biochim Biophys Acta, 1366, 127-137.

von Harsdorf, R., Li, PF, & Dietz, R. (1999). Căi de semnalizare în apoptoza cardiomiocitelor induse de specii reactive de oxigen. Circulation, 99, 2934-2941.

Lee, Y. și Gustafsson, AB (2009). Rolul apoptozei în bolile cardiovasculare. Apoptosis, 14, 536-548.

Kaufman, RJ (2002). Orchestrarea răspunsului proteic desfășurat în sănătate și boală. J Clin Invest, 110, 1389-1398.

Glembotski, CC (2008). Rolul răspunsului proteic desfășurat în inimă. J Mol Cell Cardiol, 44, 453-459.

Okada, K., Minamino, T., Tsukamoto, Y., et al. (2004). Stresul prelungit al reticulului endoplasmatic în inima hipertrofică și insuficientă după constricția aortică: posibila contribuție a stresului reticulului endoplasmatic la apoptoza miocitelor cardiace. Circulation, 110, 705-712.

Mao, W., Fukuoka, S., Iwai, C., et al. (2007). Apoptoza cardiomiocitelor în cardiomiopatia autoimună: mediată prin stresul reticulului endoplasmatic și exagerată de norepinefrină. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 293, H1636-H1645.

Hamada, H., Suzuki, M., Yuasa, S., et al. (2004). Cardiomiopatie dilatată cauzată de controlul calității reticulului endoplasmatic aberant la șoarecii transgenici mutanți ai receptorului KDEL. Mol Cell Biol, 24, 8007-8017.

Liu, J., Mao, W., Iwai, C., et al. (2008). Transferul pasiv adoptiv al cardiomiopatiei imune a peptidei adrenoceptorului beta1 de iepure în șoarecele Rag2-/-: participarea la stresul ER. J Mol Cell Cardiol, 44, 304-314.

Guo, R., Ma, H., Gao, F., și colab. (2009). Metalotioneina atenuează stresul reticulului endoplasmatic indus de stresul oxidativ și disfuncția miocardică. J Mol Cell Cardiol, 47, 228-237.

Malhotra, JD și Kaufman, RJ (2007). Stresul reticulului endoplasmatic și stresul oxidativ: un cerc vicios sau o sabie cu două tăișuri? Antioxid Redox Signal, 9, 2277-2293.

Li, Q. și Ren, J. (2006). Supraexpresia cardiacă a metalotioneinei salvează disfuncția cardiomiocitelor indusă de aportul cronic de alcool: rolul Akt, ținta mamiferelor a rapamicinei și kinazei p70s6 ribozomale. Alcool, 41, 585-592.

Morishima, N., Nakanishi, K., Tsuchiya, K., et al. (2004). Translocarea Bim în reticulul endoplasmatic (ER) mediază semnalizarea stresului ER pentru activarea caspazei-12 în timpul apoptozei induse de stresul ER. J Biol Chem, 279, 50375-50381.

Puthalakath, H., O'Reilly, LA, Gunn, P., et al. (2007). Stresul ER declanșează apoptoza prin activarea proteinei Bim numai pentru BH3. Cell, 129, 1337-1349.

Nickson, P., Toth, A. și Erhardt, P. (2007). PUMA este critică pentru apoptoza cardiomiocitelor neonatale indusă de stresul reticulului endoplasmatic. Cardiovasc Res, 73, 48-56.

Arai, M., Alpert, NR, MacLennan, DH, et al. (1993). Modificări ale expresiei genei reticulului sarcoplasmatic în insuficiența cardiacă umană. Un posibil mecanism pentru modificări ale proprietăților sistolice și diastolice ale miocardului defect. Circ Res, 72, 463-469.

Cohen, RA și Adachi, T. (2006). Vasodilatația indusă de oxid nitric: reglarea prin s-glutationare fiziologică și oxidare patologică a ATPazei de calciu a reticulului endoplasmatic sarcoplasmatic. Trends Cardiovasc Med, 16, 109-114.

Goldhaber, JI și Qayyum, MS (2000). Radicalii liberi de oxigen și cuplarea excitație contracție. Semnal antioxid Redox, 2, 55-64.

Litwin, SE și Bridge, JH (1997). Schimb crescut de Na(+)-Ca2+ în inima infarctată. Implicații pentru cuplarea excitație-contracție. Circ Res, 81, 1083-1093.

Campbell, DL, Stamler, JS și Strauss, HC (1996). Modularea redox a canalelor de calciu de tip L în miocitele ventriculare ale dihorului. Reglarea cu mecanism dublu de către oxid nitric și S-nitrozotioli. J Gen Physiol, 108, 277-293.

Xu, L., Eu, JP, Meissner, G., și colab. (1998). Activarea canalului cardiac de eliberare a calciului (receptorul de rianodină) prin poli-S-nitrozilare. Science, 279, 234-237.

Spinale, FG, Coker, ML, Bond, BR și colab. (2000). Degradarea matricei miocardice și activarea metaloproteinazei în inima în deficiență: o potențială țintă terapeutică. Cardiovasc Res, 46, 225-238.

Siwik, DA, Pagano, PJ și Colucci, WS (2001). Stresul oxidativ reglează sinteza colagenului și activitatea metaloproteinazei matriceale în fibroblastele cardiace. Am J Physiol Cell Physiol, 280, C53-C60.

Stamler, JS, Simon, DI, Osborne, JA, et al. (1992). S-nitrozilarea proteinelor cu oxid nitric: sinteza și caracterizarea compușilor biologic activi. Proc Natl Acad Sci USA, 89, 444-448.

Michel, JB, Feron, O., Sacks, D., et al. (1997). Reglarea reciprocă a oxidului nitric sintazei endoteliale de către Ca2+-calmodulină și caveolină. J Biol Chem, 272, 15583-15586.

Singh, K., Balligand, JL, Fischer, TA și colab. (1996). Reglarea sintetazei de oxid nitric inductibil de citokine în miocite cardiace și celule endoteliale microvasculare. Rolul kinazelor extracelulare reglate de semnal 1 și 2 (ERK1/ERK2) și STAT1 alfa. J Biol Chem, 271, 1111-1117.

Haywood, GA, Tsao, PS, von der Leyen, HE, et al. (1996). Exprimarea sintetazei de oxid nitric inductibil în insuficiența cardiacă umană. Circulation, 93, 1087-1094.

Palacios-Callender, M., Quintero, M., Hollis, VS, et al. (2004). NO endogen reglează producția de superoxid la concentrații scăzute de oxigen prin modificarea stării redox a citocromului c oxidazei. Proc Natl Acad Sci USA, 101, 7630-7635.

Mannick, JB, Miao, XQ și Stamler, JS (1997). Oxidul nitric inhibă apoptoza indusă de Fas. J Biol Chem, 272, 24125-24128.

Feng, Q., Song, W., Lu, X., și colab. (2002). Dezvoltarea insuficienței cardiace și a defectelor congenitale ale septului la șoarecii lipsiți de sintaza endotelială de oxid nitric. Circulation, 106, 873-879.

Pacher, P., Beckman, JS și Liaudet, L. (2007). Oxidul nitric și peroxinitrit în sănătate și boală. Physiol Rev, 87, 315-424.

Ischiropoulos, H., Zhu, L., Chen, J., şi colab. (1992). Nitrarea tirozinei mediată de peroxinitrit catalizată de superoxid dismutază. Arch Biochem Biophys, 298, 431-437.

Xia, Y., Roman, LJ, Masters, BS, et al. (1998). Sintaza de oxid nitric inductibil generează superoxid din domeniul reductazei. J Biol Chem, 273, 22635-22639.

Zimmet, JM și Hare, JM (2006). Interacțiuni nitro-redox în sistemul cardiovascular. Circulaţie, 114, 1531-1544.

Pinsky, DJ, Cai, B., Yang, X., și colab. (1995). Efectele letale ale oxidului de azot indus de citokine asupra miocitelor cardiace sunt blocate de antagonismul oxidului nitric sintazei sau de factorul de creștere transformator beta. J Clin Invest, 95, 677-685.

Arstall, MA, Sawyer, DB, Fukazawa, R., et al. (1999). Apoptoza mediată de citokine în miocitele cardiace: rolul inducției de oxid nitric sintetazei inductibile şi generarea de peroxinitrit. Circ Res, 85, 829-840.

Sam, F., Sawyer, DB, Xie, Z., și colab. (2001). Șoarecii care nu au oxid nitric sintaza inductibilă au îmbunătățit funcția contractilă a ventriculului stâng și au redus moartea celulelor apoptotice după infarctul miocardic. Circ Res, 89, 351-356.

Ishiyama, S., Hiroe, M., Nishikawa, T., et al. (1997). Oxidul nitric contribuie la progresia leziunilor miocardice în miocardita autoimună experimentală la șobolani. Circulation, 95, 489-496.

MacMillan-Crow, LA, Crow, JP, Kerby, JD și colab. (1996). Nitrarea și inactivarea mangan superoxid dismutază în respingerea cronică a alogrefelor renale umane. Proc Natl Acad Sci USA, 93, 11853-11858.

Mikami, S., Kawashima, S., Kanazawa, K., et al. (1997). Tratamentul cu doze mici de N omega-nitro-L-arginină cu ester metilic îmbunătățește rata de supraviețuire și scade leziunea miocardică într-un model murin de miocardită virală indusă de virusul coxsackie B3. Circ Res, 81, 504-511.

McMurray, J., McLay, J., Chopra, M., şi colab. (1990). Dovezi pentru o activitate îmbunătățită a radicalilor liberi în insuficiența cardiacă congestivă cronică secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 65, 1261-1262.

Belch, JJ, Bridges, AB, Scott, N. și colab. (1991). Radicali liberi de oxigen și insuficiență cardiacă congestivă. Br Heart J, 65, 245-248.

Keith, M., Geranmayegan, A., Sole, MJ, și colab. (1998). Creşterea stresului oxidativ la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 31, 1352-1356.

Polidori, MC, Savino, K., Alunni, G., et al. (2002). Antioxidanții lipofili din plasmă și malondialdehida la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: relație cu severitatea bolii. Free Radic Biol Med, 32, 148-152.

Campolo, J., De Maria, R., Caruso, R., et al. (2007). Glutationul din sânge ca marker independent al peroxidării lipidelor în insuficiența cardiacă. Int J Cardiol, 117, 45-50.

Nonaka-Sarukawa, M., Yamamoto, K., Aoki, H., et al. (2003). Creşterea concentrațiilor urinare de 15-F2t-izoprostan la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă non-ischemică: un marker al stresului oxidativ. Heart, 89, 871-874.

Pignatelli, P., Cangemi, R., Celestini, A., et al. (2008). Factorul de necroză tumorală alfa reglează CD40L trombocitar la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cardiovasc Res, 78, 515-522.

Cicoira, M., Zanolla, L., Rossi, A., et al. (2002). Nivelurile crescute ale acidului uric seric sunt asociate cu disfuncția diastolică la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Am Heart J, 143, 1107-1111.

Sia, YT, Lapointe, N., Parker, TG, et al. (2002). Efectele benefice ale utilizării pe termen lung a probucolului antioxidant în insuficiența cardiacă la şobolan. Circulation, 105, 2549-2555.

CAPITOLUL 13

Modificări ale funcției ventriculare insuficiență cardiacă sistolice

David A. Kass

Depresia cardiacă sistolică este un semn distinctiv al multor pacienți cu insuficiență cardiacă. Ea reflectă o slăbiciune fundamentală a pompei și, prin urmare, incapacitatea acesteia de a furniza un debit cardiac suficient la o presiune arterială medie adecvată. Inima defectuoasă prezintă adesea atât scăderi majore ale funcției sistolice în repaus, cât și limitări ale rezervei sistolice necesare indivizilor pentru a desfășura activități normale ale vieții zilnice și exerciții fizice. Mecanismele care stau la baza disfuncției sistolice sunt numeroase, variind de la modificări post-translaționale ale proteinelor miofilamentului care deprimă dezvoltarea forțelor și interacțiunea calciului, ciclul calciu deprimat (vezi capitolul 3) în și din reticulul sarcoplasmatic, funcția alterată a canalului ionic, anomalii mitocondriale și metabolice, inclusiv anomalii mitocondriale și metabolice, inclusiv remodelarea celulelor și pierderea structurală a celulelor, capitolul 6 și pierderea structurală a membranei, capitolul 6. semnalizarea receptorului1-3 (Figura 13-1). În plus, interacțiunile dintre miocite și vasculatură oferă suficienti nutrienți și potrivirea angiogenezei cu organomegalia este considerată importantă pentru menținerea funcției.4,5 În cele din urmă, există o comunicare strânsă între miocite și mediul matricei, implicând semnalizare cheie în ambele direcții care modifică țesutul de colagen și activează cascade moleculare în celulele musculare.6

Demonstrarea directă a funcției anormale a miocitelor în inimile în deficiență a fost realizată folosind miocite izolate în care scurtarea sarcomerului este în general măsurată în celulele neîncărcate și preparate musculare în care forța și lungimea dezvoltate sunt măsurate. Sunt utilizate preparate intacte și deteriorate chimic de membrană (cu piele), acestea din urmă pentru a evalua modificările dependenței de calciu a miofilamentului. Rezultatele acestor studii obținute într-o varietate de modele experimentale de insuficiență cardiacă și boli umane sunt discutate în altă parte în Capitolul 3. În inimile intacte, cuantificarea și analiza disfuncției sistolice este mai complexă, având în vedere dependența majorității măsurilor de structura complexă a camerei și de condițiile de încărcare ambientală care sunt impuse inimii și adesea anormale în starea de insuficiență cardiacă. De exemplu, cea mai obișnuită măsură – fracția de ejecție – este determinată nu numai de proprietățile peretelui muscular, ci și de remodelarea camerei și de solicitările impuse de sistemul arterial și încărcarea de volum din circuitul venos.

Ambiguitățile asociate cu multe evaluări comune ale funcției sistolice camerei nu sunt doar de interes academic, deoarece ele însele ar fi putut contribui la o istorie dezamăgitoare a eforturilor de îmbunătățire a funcției sistolice în inima insuficientă. Fracția de ejecție nu este nici foarte specifică, nici deosebit de sensibilă la modificări ale funcției contractile

subiacente.7 Astfel, dozarea produselor farmaceutice pentru a obține o anumită modificare a EF poate risca să influențeze studiile către testarea dozelor mai mari de medicamente care în cele din urmă se dovedesc dezamăgitoare. În plus, clasificarea insuficienței cardiace pe baza unui parametru precum EF poate introduce ambiguități. Interpretarea unui FE mai mic de 30% la un pacient de clasa I NYHA în urma unui infarct miocardic este destul de diferită de cea a unui individ cu simptome de clasa III asociate cu cardiomiopatie dilatativă. Ambele scăderi ale FE reflectă în mare măsură dilatarea remodelării camerei care mărește volumul diastolic final, în ciuda unui volum stroke relativ păstrat. Cu toate acestea, într-un caz, remodelarea infarctului domină acest declin, iar miocardul rezidual ar putea fi destul de normal și capabil să asigure o rezervă cardiacă adecvată. În celălalt exemplu, miopatia este difuză și este puțin

capacitate de rezerva. Aceste două situații pot arăta similare atunci când sunt evaluate prin parametrii convenționali, cum ar fi tensiunea arterială, debitul cardiac sau FE, dar pot fi foarte diferite atunci când sunt privite prin abordări alternative, cum ar fi relațiile presiune-volum.8

Scopul acestui capitol este de a trece în revistă înțelegerea actuală a mecanismelor care stau la baza depresiei sistolice în insuficiența cardiacă, relația dintre proprietățile determinate de mușchi și disfuncția evaluată în camera intactă, metodele de evaluare a funcției sistolice și impactul diferitelor influențe de încărcare asupra acestor măsuri, interacțiunea funcției sistolice cu sistemul de încărcare arterială/arterială, interacțiunea țintă arterială/arterială sau interacțiunea ventriculară/arteeeutică. disfuncția sistolică și contribuția sincroniei contractile și efectele resincronizării artificiale asupra funcției sistolice.

DETERMINANȚI CELULARI ȘI MOLECULARI: O VEDERE DE LA 30.000 DE PIECI

Cele mai mari progrese în înțelegerea insuficienței cardiace din ultimul deceniu au venit din noile înțelegeri ale semnalizării moleculare implicate și impactul acesteia asupra patobiologiei la nivel celular și de organ. Dreptatea deplină a acestui subiect este o carte în sine, dar cititorul este trimis la Capitolul 2 pentru o revizuire mai cuprinzătoare în volumul actual. Aici, vreau să ofer o scurtă prezentare generală a componentelor cheie care sunt implicate în insuficiența sistolice. Generarea forței sistolice începe la nivelul punții încrucișate actină-miozină, care la rândul său este cuplată prin intermediul proteinelor structurale la membrana de suprafață pentru a transduce deformarea la contracția netă a camerei. Proteinele contractile în sine pot juca un rol central în depresia sistolice, atât din cauza mutațiilor genetice care deprimă funcția motoarelor moleculare,9-11, cât și prin modificări post-translaționale, în special ale proteinelor reglatoare din filament subțire care modifică contracția.12-13 Modelele de șoarece recapitulând mutațiile miozinei asociate cu cardiomiopatia dilatativă au arătat o slăbire a puterii de generare a încrucișării în funcția de generare a încrucișării. bridge.14 Mutațiile proteinei C care leagă miozină (MyBP-C) sunt cea mai frecventă cauză a cardiomiopatiei hipertrofice, deși

pierderea funcției acestei proteine are ca rezultat o miopatie dilatată asociată cu o capacitate redusă a mușchiului de a susține contracția sistolice.15-10 La fel de importante sunt modificările proteinelor reglatoare care pot implica fosforilare, modulare redox sau clivaj enzimatic (vezi capitolul 3). Dovezile tot mai mari susțin modificări ale fosforilării troponinei I și troponinei T în mediarea disfuncției sistolice în inima care defectează din cauza pierderii răspunsului muscular normal la calciu. TnI poate suferi, de asemenea, trunchiere proteolitică asociată cu proteaza calpaină. Acest lucru a fost raportat pentru prima dată în miocardul uluit post-ischemic și, prin ea însăși, induce o inimă cu funcția sistolica deprimată și dilatarea camerei.17 Starea de fosforilare MyBP-C are, de asemenea, un impact asupra funcției sistolice, iar reducerea acestei fosforilări la modelele animale și insuficiența cardiacă umană poate contribui, de asemenea, la funcția sarcomerului deprimată.10-18. ținta diferitelor kinaze și fosfataze, precum și pentru alte modificări post-translaționale din cauza oxidării, nitrării, nitrozilării și glicozilării, este un domeniu de cercetare în evoluție rapidă.

Modificări critice apar, de asemenea, în proteinele care leagă miofibrilele de membrana celulară pentru a transduce scurtarea. Anomalii ale proteinei membrelor musculare (MLP), sarcoglican, desmină, distrofină, vinculină, metavinculină, laminină și lamină au fost cuplate cu un ventricul deprimat dilatat la om.19-24 Modelele murine care implică aceste proteine au fost asociate cu anomalii morfogene, defecte congenitale și cardiomiopatie.

Disfuncția sistolică este, de asemenea, dependentă în mod critic de anomaliile homeostaziei calciului (vezi capitolul 3).25-27 Au fost descrise modificări de la nivelul canalelor de calciu tensionate și al schimbătorului sodiu-calciu până la modificarea expresiei și funcției proteinelor reticulare sarcoplasmatice majore implicate în ciclul calciului, cum ar fi fosalamban calciu și SR-fosfaza. Schimbările în aceste proteine și în proteinele înrudite sunt

în prezent explorate ca potențiale noi căi terapeutice. O cale de semnalizare înrudită este inhibitorul fosfatazei I-1, care inactivează scăderea nivelurilor PP1.28 I-1 în insuficiența cardiacă, sporind defosforilarea PP1 a fosfolambanului, contribuind la depresia sistolică. Protein kinaza A activează I-1, iar reglarea în jos a acestei căi în inima în deficiență poate contribui în continuare la această schimbare. Efecte opuse apar de la proteinkinaza Ca (de exemplu, inhibarea I-1, care duce la o defosforilare (inactivare) mai mare a fosfolambanului), iar reglarea în sus a PKGa în insuficiența cardiacă este un alt mecanism propus al disfuncției sistolice. receptorul de rianodină pentru a spori scurgerea de calciu SR.30-32 În timp ce atenția anterioară s-a pus pe nivelurile de expresie ale proteinelor cheie de manipulare a calciului, tot mai multe dovezi susțin, de asemenea, schimbări cheie la nivel post-traducțional care implică mai mult decât fosforilarea. Acestea și alte modificări în manipularea calciului sunt analizate mai pe larg în altă parte în acest volum.

Modificările de semnalizare moleculară observate în inima în deficiență sunt vaste și, pe măsură ce din ce în ce mai mulți sunt manipulați de studii genetice selective de câștig și pierdere a funcției, rolul lor în insuficiența contractilă este dezvăluit. Ca rezultat, noi abordări pentru a trata funcția deprimată a pompei se concentrează acum sub suprafața celulei pentru a viza mai direct programele de transcripție a enzimelor și/sau genelor. Această lucrare a fost recent revizuită în altă parte și nu va fi discutată în continuare în acest capitol.1,2,30 Alți doi factori majori care contribuie la disfuncția sistolice care câștigă din ce în ce mai multă atenție sunt energia și metabolismul. Anomaliile funcției mitocondriale și generarea de ATP și modificările metabolismului glucozei și acizilor grași în inima în deficiență au fost legate mecanic de dilatarea și disfuncția camerei.37 Un prim exemplu este impactul nivelurilor reduse ale factorului de transcripție PGC1a, care servește ca un regulator principal al energiei.38,39.

Disfuncția sistolică evoluează, de asemenea, din modificări în afara miocitului, în special de la cuplarea celulei la matricea extracelulară și la aportul vascular care înconjoară fiecare celulă musculară. Semnalizarea prin proteine precum p534 și diverse cascade de semnalizare a factorilor de creștere5 sunt considerate a fi importantă în menținerea vasculogenezei adecvate pentru a se potrivi cu cerințele crescute de muncă și hipertrofie în inima în deficiență, iar inadecvarea acestei potriviri are ca rezultat o performanță scăzută.

200 Studii recente au descoperit că modificări ale funcției inimii pot apărea prin manipularea genetică a fibroblastelor și invers—I indică o comunicare puternică de semnalizare între sisteme.40 Dilatarea camerei care însoțește activarea metaloproteinazelor (vezi capitolul 5), cu remodelarea sa consecventă a matricei extracelulare, este un proces extrem de activ și contribuie puternic la CH14-sistolic. Geometria miocitelor este, de asemenea, modificată (mai mult mai subțire) și probabil joacă un rol de asemenea.44 Inversarea dilatării cronice și remodelarea geometrică a miocitelor cu o varietate de terapii este adesea cuplată cu îmbunătățirea funcției sistolice, deși cauza și efectul precis nu pot fi determinate din aceste studii.45-47.

MĂSURAREA FUNCȚIEI SISTOLICE PRIN RELATII PRESIUNE-VOLUM

Există multe modalități prin care disfuncția sistolice poate fi evaluată, cele mai frecvente fiind scăderea scurtării fracționale sau a fracției de ejecție. Alți parametri includ capacitatea inimii de a genera putere maximă (presiune x debit), rata maximă de creștere a presiunii, capacitatea inimii de a genera muncă externă pentru un anumit volum diastolic, etc.7 Dezvoltarea unor astfel de măsuri analitice a fost un obiectiv major al fiziologiei la sfârșitul anilor 1970 și începutul anilor 1980, iar instrumentele au rămas în cele din urmă aceleași de atunci. Printre instrumentele mai puternice a fost reprezentarea contractilității cardiace prin intermediul buclelor și relațiilor simultane presiune-volum.48 Acest cadru este acum utilizat pe scară largă în studiile modificate genetic la șoareci49 și în alte modele experimentale și a fost folosit pentru a defini fiziopatologia insuficienței cardiace umane și progresele terapeutice de câteva decenii.50-51.

Un concept central care a condus inițial analiza funcției sistolice cardiace prin relațiile presiune-volum a fost noțiunea că activarea mușchiului sistolic cardiac a implicat o modificare a proprietăților sale materiale care sunt reflectate de rigiditatea sa. Pe măsură ce proteinele contractile interacționează, mușchiul se schimbă de la o stare relaxată în diastolă la una destul de rigidă datorită dezvoltării de punți încrucișate legate activ și comprimării titinei arcului molecular intrasarcomeric. Dacă o trabeculă cardiacă fixă se află la o lungime constantă, această rigidizare a fost direct proporțională cu modificările forței în timpul contracției. Rigiditatea poate fi măsurată și într-o inimă intactă, dar acum proprietatea sa reflectat în elasticitatea camerei (inversul conformității). Acest concept și măsurarea acestuia sunt prezentate în Figura 13-2, A. Contracția cardiacă este reprezentată prin grafice simultane ale volumului camerei ventriculare stângi (axa x) și presiunea (axa y), fiecare ciclu generând o buclă presiune-volum (buclele avansează în sens invers acelor de ceasornic cu contracție). Setul de linii care se învârtesc de la origine reflectă izocronii (adică, punctele de legătură pe fiecare dintre bucle în același timp instantaneu în contracție). Panta fiecărei linii definește elasticitatea (rigiditatea) camerei la acel moment, iar aceasta crește treptat de la diastolă la vârful sistolei.

Cursul în timp al rigidizării sau al elasticității variabile în timp de la subiecții umani cu inimi normale și bolnave este prezentat în Figura 13-2, B. Datele sunt prezentate normalizate la rigiditatea maximă generată și timpul pentru a realiza acest lucru (ajustând pentru diferențele de contractilitate și ritm cardiac subiacent). Curbele definesc procesul de activare și dezactivare în inimă, iar similitudinea izbitoare între condițiile bolii sugerează că aceasta este o proprietate fundamentală a ventriculului.52 Rigidizarea are loc rapid la începutul sistolei în timpul perioadei de contracție izovolumetrică. Când valva aortică se deschide, rata de rigidizare continuă în timpul ejecției scade, dar rămâne în mare parte la o rată constantă până la atingerea vârfului. Ca rezultat, aproximativ 60% din rigidizarea netă a mușchiului cardiac se dezvoltă în timpul procesului de ejecție a sângelui. Acest curs de timp este remarcabil de asemănător și între specii – așa cum se arată în Figura 13-2, C, cu o comparație între datele umane și cele de șoarece.53 Datele au fost din nou normalizate la mărimea maximă și la scara de timp ajustând pentru diferența de zece ori a frecvenței cardiace și mai mare de o diferență de 4000 de ori în greutatea inimii între specii. Acest curs de timp pare să depindă parțial de funcția MyBP-C, o proteină care leagă miozina de actină

și titină și se crede că controlează ratele de atașare/detașare încrucișată. Modelele genetice de ștergere MyBP-C sunt însoțite de o abreviere a acestui curs de timp în timpul ejecției, astfel încât majoritatea rigidizării au loc în perioada izovolumică.16-54.

Analiza presiune-volum a început să fie aplicată studiilor umane despre bolile de inimă la mijlocul anilor 1980 și a devenit mai recent utilizată pe scară largă pentru evaluarea funcției sistolice cardiace în investigațiile științifice de bază efectuate la șoareci modificați genetic.49,55,56 Prin această abordare, se pot obține cantitățile mai precise și mai specifice ale performanței cardiace decât sunt posibile din datele clinice standard. Figura 13-3, A, afișează datele despre presiunea-volum al ventriculului stâng uman (LV) obținute în repaus și în timpul reducerii tranzitorii a volumului de preîncărcare. Bucla îndrăzneață reprezintă starea de repaus, iar etichetarea descrie diastolă finală (punctul A), contracția izovolumică (punctul AB), deschiderea valvei aortice (punctul B), ejecția (punctul BC), relaxarea izovolumică (punctul CD), deschiderea valvei mitrale și inițierea umplerii diastolice (punctul D) și umplerea diastolică (punctul DA). Lățimea buclei este volumul vascular cerebral, raportul dintre lățime și volumul diastolic final este EF, zona buclei este un lucru extern (sau stroke). Când preîncărcarea ventriculară este redusă în mod acut în inimă, există o scădere a volumului vascular cerebral și a presiunii de vârf pe bătaie (dependență de Frank-Starling). Într-adevăr, acest set de date ar putea fi utilizat cu ușurință pentru a genera curbele Frank-Starling care să traseze presiunea finală diastolică în funcție de volumul vascular cerebral sau debitul cardiac. Cu toate acestea, se poate determina și elastanța ventriculară end-sistolică prin determinarea pantei limitei din stânga sus definită de aceste bucle. Acest lucru are loc aproape de ejecție finală, iar locusul punctelor cuprinde relația PV final-sistolic (ESPVR). Poziția și panta acestei relații sunt utilizate pentru a defini funcția sistolice. O caracteristică importantă a ESPVR a fost insensibilitatea sa relativă la modificările încărcării vasculare cardiace - fie preîncărcare (lungimea sarcomerului sau volumul camerei), fie postsarcina (forța aplicată mușchiului sau celulei, sau încărcarea impedanței arteriale). În lucrările efectuate pentru prima dată în anii 1970 și 1980, inimile izolate și intacte au demonstrat utilitatea ESPVR în acest scop.48,57.

Figura 13-3, A, arată, de asemenea, o altă linie - înclinată în sus de la dreapta la stânga ca o diagonală de-a lungul fiecărei bucle presiune-volum. Aceasta descrie ceea ce se numește „elastanța arterială efectivă (Ea)".58-60 Ea este un parametru concentrat care indică sarcina arterială netă pe ventricul. Ea este egală cu raportul dintre presiunea telesistolică/volumul de cursă. Nu este sinonim cu rigiditatea vasculară; într-adevăr, valoarea sa numerică este influențată în mare parte de rezistența arterială medie (Ea = ESP/SV R x HR). Cu toate acestea, servește ca o măsură utilă a încărcării ventriculare nete - atât medie cât și pulsatilă - și, important, spre deosebire de presiunea arterială, faptul că aceste linii diagonale prezentate în Figura 13-3, A, sunt toate paralele, indică faptul că valoarea acestui raport nu variază în ciuda modificării preîncărcării cardiace. Studiile au folosit acest parametru împreună cu relațiile PV și Ees pentru a determina mecanismele efectelor medicamentului (de exemplu, medicamente inodilatatoare, cum ar fi OPC-18790,61 studii populaționale despre boli de inimă și îmbătrânire.62,63.

Studii recente au demonstrat un comportament foarte asemănător în miocitele individuale intacte, în care lungimea și forța sarcomerului celulei individuale sunt măsurate și controlate pentru a genera bucle pseudo-lungime forță.64 După cum se arată în Figura 13-3, B, o imagine foarte asemănătoare cu cea generată pentru prima dată în inimile intacte de câini și oameni este dezvăluită, din nou cu un vârf liniar al elastanței din stânga sus. După cum se arată în acest studiu, rigidizarea miocitelor end-sistolice este, de asemenea, mai degrabă

FIGURA 13-2 Elastanțele care variază în timp în inima umană. A, Generarea de elasticitate variabilă în timp din mai multe cicluri cardiace. Spițele liniare reprezintă izocroni (puncte de legătură pe fiecare buclă în același timp), iar panta lor reflectă rigiditatea sau elasticitatea instantanee a camerei atinsă în acel punct al ciclului (Elastanță = Presiune/ (Volum-Vo)). Elastanta care variaza in timp este modificarea acestei pante de-a lungul batailor inimii (E(t)). Curbele B, E(t) prezentate normalizate atât la amplitudinea maximă, cât și la timpul până la amplitudinea maximă de la subiecții umani cu diferite boli cardiace sau cu inimi normale. Există o consistență remarcabilă în forma lor, așa cum arată datele suprapuse (dreapta jos). C, Forma de undă E(t) este, de asemenea, similară la speciile de mamifere. Aici sunt prezentate date medii suprapuse pentru inimile normale de oameni și șoarece. (B, De la Senzaki H, Chen CH, Kass DA. Estimarea unei singure bătăi a relației presiune-volum sistolică finală la om: o nouă metodă cu potențial de aplicare non-invazivă. Circulation 1996;94:2497-2506.)52

1.00

0,75

0,50

0,25

0,00

Normal

Anevrism

CH 13

0 0,5 1 1,5 2 2,5

0 0,5 1 1,5 22,5

HCM

Dobutamina

DCM

Stimularea

0 0,5 1 1,5 2 2,5

CAD

Toate

0 0,5 1 1,5 2 2,5

tN

FIGURA 13-3 Analiza presiune-volum (PV) a funcției cardiace. A, buclă PV în repaus (buclă solidă întunecată) și cicluri multiple derivate prin variația preîncărcării la subiecții umani. Bucla de ciclu se mișcă în sens invers acelor de ceasornic; (a) diastola finală, (b) debutul ejecției, (c) sistola finală, (d) debutul umplerii diastolice. Colțurile din stânga sus ale setului de bucle definesc relația PV final-sistolice, o măsură valoroasă a funcției sistolice a camerei. Grupul de linii diagonale trasate în cadrul mai multor bătăi denotă încărcarea arterială, indexată cu Ea = presiunea final-sistolica/volumul stroke. Aceasta este similară cu scăderea preîncărcării (impedanța arterială nu este dependentă în mod semnificativ de preîncărcare) și, prin urmare, este utilă ca măsură a postsarcinii ventriculare. B, Tipuri similare de date, dar obținute dintr-un singur miocit cardiac, cu forța și lungimea sarcomerului măsurate și controlate pentru a genera „bucle". Ca și în inima intactă, există o rigidizare variabilă în timp a miocitelor și o dependență liniară de forță-lungime sistolică. Astfel, acest comportament este intrinsec miocitului cardiac. C, Răspunsul prototip al ESPVR la o schimbare a stării contractile. Datele prezentate se datorează injecției acute de verapamil IV la subiecți umani.65 D, Exemplu de remodelare ventriculară și depresie sistolică cardiacă cu insuficiență cardiacă susținută. Datele sunt generate folosind un model de boală de șoarece (supraexpresie MKK3, activarea kinazei p38 MAP). (B, Cu permisiunea de la Iribe G, Helmes M, Kohl P. Relații forță-lungime în cardiomiocite intacte izolate supuse modificărilor dinamice ale sarcinii mecanice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007;292: H1487-H1497.)64

202 insensibil la sarcina aplicată înainte sau în timpul contracției - deci acesta nu este doar un fenomen la nivel de cameră. Această figură I arată, de asemenea, un fel de indice Ea (forța final-sistolica/lungimea sarcomerului final-diastolic), care, ca în exemplul uman, reflectă sarcina efectivă impusă de sistemul servo și este, de asemenea, independent de preîncărcare (adică liniile sunt paralele).

CH 13 Modificările contractilității sunt ușor de evaluat prin relațiile PV. Acest lucru este arătat de exemplul prototip din Figura 13-3, C, la un pacient expus la verapamil, blocant al canalelor de calciu. Într-adevăr, studiul din care a fost luată această cifră a fost printre primele care au arătat impactul acestui blocant al canalelor de calciu asupra contractilității inimii umane, iar scăderea elasticității maxime (panta ESPVR se deplasează în jos) a fost clară. Cu toate acestea, modificările funcției sistolice tipice insuficienței cardiace cronice implică ambele. Un exemplu al acestui comportament este prezentat dintr-un studiu la șoareci,66 cu datele de control prezentate în datele solide și insuficienței cardiace cu linii punctate Figura 13-3, D. Acestea din urmă arată atât o deprimare a rigidizării maxime generate de inimă, dar și o deplasare marcată spre dreapta a întregului set de date care indică remodelarea/dilatația structurală. Pacienții cu cardiomiopatie dilatată difuză prezintă de obicei ambele componente. În contrast, pacienții cu infarcte care pot duce la remodelarea camerei și o scădere a fracției de ejecție, dar care au o funcție relativ normală a peretelui rezidual, vor prezenta adesea o elasticitate maximă similară, dar numai deplasarea spre dreapta a relației. Formulele geometrice pot fi utilizate pentru a converti presiunea-volum în stres miofibrilar și deformare67 pentru a oferi un parametru mai puțin

dependent de geometrie (adică, evaluarea mușchilor, mai degrabă decât rigiditatea camerei).

Este important de remarcat faptul că, în timp ce modificările acute ale elasticității terminal-sistolice pot reflecta modificări ale funcției contractile, această proprietate nu este complet independentă de sarcină și poate să nu fie reflectorul principal al modificării sistolice. Întreaga relație care leagă punctele de presiune final-sistolice-volum (ESPVR) este rareori liniară în inima intactă, dar mai des concavă în jos spre axa volumului, dând naștere la interceptarea negativă a axei volum-volum frecvent observată a ESPVR68. Stimularea inotropă crește adesea presiunile și scade volumele sistolice, iar acest lucru poate duce la o schimbare aparentă minimă a Ees, în ciuda deplasării considerabile spre stânga a relației în sine. În al doilea rând, rigidizarea sistolică nu reflectă numai proprietățile contractile ale ventriculului, ci este influențată și de componentele structurale (matrice, fibroblaste etc.) și vasculare din peretele miocardic. Creșterea cronică a Ees nu reflectă automat funcția contractilă îmbunătățită a miocitelor, dar se poate datora rigidizării altor componente ale inimii. Un exemplu probabil de astfel de modificări este creșterea Ees care se observă la îmbătrânirea normală.63-69 În acest caz, alți parametri ai funcției sistolice prezintă modificări neglijabile, iar creșterea Ees dependentă de vârstă se corelează cu cea din rigiditatea pasivă diastolică. Remodelarea cardiacă asociată cu hipertrofia camerei este, de asemenea, cuplată cu o creștere a elasticității ventriculare end-sistolice.70 Dacă aceasta reflectă proprietățile intrinseci ale miocitelor, spre deosebire de proprietățile miocardice/camerelor mai integrate, rămâne neclar.

REGLARE BAT-LA-BEAT A FUNCȚIEI SISTOLICE

Se crede că trei mecanisme reglează performanțele sistolice bătăi la bătăi ale mușchiului cardiac. Acestea pot fi definite prin dependența forței sistolice de lungimea sarcomerului, frecvența bătăilor și tensiunea în timpul sistolei. În inima intactă, acestea se traduc prin volumul diastolic al camerei, impedanța de postsarcină sau stresul peretelui și ritmul cardiac. Toate impactul au integrat funcția sistolica.

Dependența generării forței de lungimea mușchilor este considerată a fi legată în principal de modificările sensibilității miofilamentului la calciu în funcție de lungimea sarcomerului.71,72 În timp ce diferențele de suprapunere a filamentului gros-subțire pot contribui la mușchiul scheletic, acest model nu este ușor de reconciliat cu lungimile operaționale ale sarcomerului (1,8 până la 2,2 g) ale cardiomiocitului. În ciuda a aproape 30 de ani de investigații, un mecanism precis pentru a explica modificările dependente de lungime în sensibilitatea la calciu rămâne evaziv. Studiile au emis ipoteza că lungimea mai mare a dus la o reducere reciprocă a distanței rețelei dintre filamentele groase și subțiri, care ar fi cuplată cu o probabilitate mai mare de a forma o punte transversală strâns legată pentru a crește forța. generarea de forță dependentă de lungime la proteina LIM musculară situată în discul z77 și la titina arc moleculară78, deși mecanismele precise rămân necunoscute. Acest lucru influențează și mai mult înțelegerea noastră despre cum și/sau dacă acest mecanism fundamental este modificat în insuficiența cardiacă.

Un alt modulator rapid al funcției musculare care influențează ratele de ciclizare a miofilamentului și generarea cooperantă de punți încrucișate este scurtarea vitezei. Viteza maximă de scurtare descărcată (Vmax) depinde de încărcarea vâscoasă celulară internă probabil legată de macromolecule precum titin53 și microfilamente. Cooper și colab. au raportat că conținutul microtubular al miocitelor modifică profund scurtarea celulelor descărcate (măsura tipică a funcției sistolice în celulă și corelația miocitelor Vmax), ceea ce poate contribui la reducerea scurtării miocitelor hipertrofiate. viteza de scurtare. Un alt controlor al ratei de interacțiune actină-miozină este MyBP-C, și în special starea de fosforilare a acestei proteine. În starea sa nefosforilată, ratele precoce ale contracției cardiace sunt încetinite (dezvăluite de rate mai mici de creștere precoce a presiunii, dP/dtmax), în timp ce creșterea fosforilării proteinei pare a fi un factor major în motivul pentru care dP/dtmax este mărită de stimularea simpatică.

Relația dintre forță și viteză poate fi transformată la nivelul întregii camere în viteza de scurtare a fibrei (Vcf)—relații de stres pe perete.83,84 Aceasta este analogă cu porțiunea mediană a curbei forță-viteză musculară și a fost folosită pentru a evalua performanța contractilă cardiacă în multe studii. Relația este dependentă de preîncărcare și frecvența cardiacă85 (stresul sistolic este dependent de preîncărcare în inima intactă). Integrala într-o relație forță-viteză este puterea (forță x viteza), iar pentru camera intactă, puterea este produsul dintre presiune și debit. Deși depinde de preîncărcare, puterea maximă poate fi ajustată pentru a ține cont de acest lucru, iar indicele rezultat oferă o măsură utilă și destul de specifică a funcției sistolice.86,87.

În mușchiul izolat, perturbările bruște ale sarcinii sistolice în timpul unei convulsii influențează, de asemenea, tensiunea dezvoltată ulterior și rata de relaxare.88,89 Reducerea sarcinii și scurtarea mai rapidă a miofibrelor duce la detașarea podului transversal și mărește efectele vâscoase interne la forță mai mică. reflexii. Reflexiile undelor rezultă dintr-o întoarcere rapidă a pulsului către vascularizația centrală din cauza rigidizării arterelor,93 și acest lucru poate fi deosebit de important la vârstnici și la inimile care suferă de insuficiență.94-96 Modificări bruște ale încărcăturii sistolice sunt, de asemenea, observate regional în inimile dezordonate din cauza ischemiei/infarctului sau a conducerii electrice anormale. Această întindere mecanică aplicată în mijlocul sistolei poate avea un impact negativ asupra performanței sistolice a miocitelor.

În cele din urmă, funcția sistolica a mușchiului cardiac este foarte sensibilă la modificările acute ale frecvenței bătăilor. Acest lucru rezultă din intrarea sporită a Ca2+ în miocit și absorbția îmbunătățită în reticulul sarcoplasmatic, care devine disponibil.

FIGURA 13-4 Dependența de forță-frecvență în inima intactă de la câinele conștient cu și fără insuficiență cardiacă (DCM). Relația este deprimată în insuficiența cardiacă. În plus, există o creștere a dependenței de stimularea Ş-adrenergică furnizată de dobutamina în inimile normale, în concordanță cu o interacțiune între ciclul îmbunătățit al calciului dependent de semnalizarea PKA și din cauza frecvenței

bătăilor. Și aceasta este tocită de insuficiența cardiacă. Datele reprezintă creșterea procentuală în raport cu ritmul cardiac în repaus. (De la Senzaki H, Isoda T, Paolocci N, et al. Îmbunătățirea mecanoenergetică și a funcției de repaus cardiac și de rezervă a inimii in vivo care defectează prin sensibilizatorul de calciu EMD-57033. Circulation 2000;101:1040-1048.)102

pentru eliberare pentru a crește puterea de contracție.97 Există un corp mare de dovezi care susțin un rol important al acestui mecanism în reglarea funcției sistolice la mamiferele intacte și la om.51'98'99 Demonstrarea efectului în inimi in vivo necesită o analiză a funcției sistolice care este ea însăși insensibilă la modificările de încărcare care apar cu frecvența cardiacă alterată. Folosind elasticitatea terminal-sistolice sau alți parametri insensibili la sarcină, s-a demonstrat că inimile intacte canine, umane și murine prezintă o dependență de forță-frecvență. La om, funcția contractilă crește de aproape două ori pentru o creștere a frecvenței cardiace de la 70 la 150 min-1.51 Aceasta este marcat tocită în insuficiența cardiacă, o manifestare primară a manipulării anormale a calciului SR (vezi capitolul 3).27.100.101 Figura 13-4 arată acest fenomen într-un model de relații intacte ale insuficienței cardiace. în repaus și după stimulare cu agonistul Ș-adrenergic dobutamina. Contractilitatea a fost indexată prin elastanța telesistolice pe baza analizei presiune-volum. Dependența pozitivă normală a contractilității de frecvența bătăilor și scăderea ei marcată în insuficiența cardiacă sunt arătate de cercurile și, respectiv, triunghiurile solide. Atunci când este stimulată de dobutamina, dependența de contractilitate-frecvență este crescută și mai mult în inimile normale, dar foarte puțin modificată la cele în deficiență. La controale, fosforilarea îmbunătățită a canalului de Ca2+ de tip L și a fosfolambanului (printre alte proteine) are ca rezultat o încărcare mai mare de calciu, iar aceasta, la rândul său, este mărită și mai mult cu frecvența pentru a furniza și mai mult Ca2+ declanșator miofilamentelor.103 Cu toate acestea, în inimile cu defecțiune, există o reglare în jos a căii Ș-adrenergice, deci în timpul căii de creștere și creștere este minimă22. exercițiul fizic, ambele căi de stimulare sunt relevante, iar aceste date evidențiază impactul pierderii lor asupra rezervei contractile în inima în deficiență.

MĂSURI INTEGRATIVE ALE FUNCȚIEI SISTOLICE

La nivel de cameră, analiza funcției sistolice se bazează în general pe măsuri indirecte ale performanței. După cum s-a menționat deja, capacitatea de rigidizare evaluată prin elastanța terminal-sistolică este foarte utilă, dar nu este folosită în mod obișnuit. Au fost dezvoltați mulți alți parametri și aceștia pot fi împărțiți în mod convenabil în parametrii de fază izovolumică timpurie (de exemplu, dP/dtmax, timpul de contracție izovolumică); parametrii fazei precoce de ejecție midsistolice (de exemplu, puterea ventriculară maximă, accelerația, viteza relațiilor de scurtare-stres); parametrii sistolici tardivi (de exemplu, indici de lucru ale accidentului vascular cerebral, elasticitatea telesistolica). Într-o oarecare măsură, toate sunt influențate atât de proprietățile sistolice intrinseci ale sarcomerului, de organizarea sarcomerului și a fibrei musculare în cameră, cât și de sistemul de încărcare la care sunt cuplate. În această privință, nu există o măsură directă a contractilității – un

termen care în sine rămâne mai degrabă conceptual decât fizic. În plus, nu toate măsurătorile funcției camerei indică comportamentul identic și pot exista discrepanțe izbitoare între măsurători. Acest lucru este mai puțin adevărat pentru miopatia umană, dar a fost observat în diferite modele de șoarece cu țintire genică.

Sistola camerei începe cu contracția izovolumetrică, iar cel mai timpuriu comportament care poate fi cuantificat este rata de dezvoltare a presiunii (sau a forței) de către inimă. Rata maximă (dP/ dtmax) se numără printre cele mai frecvente și mai utilizate măsurători istorice ale funcției sistolice a camerei. În mod ironic, este, de asemenea, printre cele mai puțin legate direct de funcția relevantă din punct de vedere fiziologic, adică cantitatea de ejectare netă sau munca furnizată în timpul ejectării. dP/dtmax este scăzut în cardiomiopatie, iar nivelul absolut observat în insuficiența cardiacă umană este remarcabil de consistent, fiind aproape de 1000 mm Hg/sec (normal fiind aproape de 1600 până la 1800 mm Hg/sec). Ca indice, a fost martor la o renaștere remarcabilă, cu dominația modelelor murine modificate genetic pentru studierea fiziopatologiei cardiovasculare.

dP/dtmax depinde de preîncărcare la oameni și la alte mamifere. Acest lucru este valabil mai ales la șoarece, unde modificări de chiar 2 până la 3 microlitri ale volumului diastolic final (scădere de 10%) duc adesea la reduceri marcate ale dP/dtmax105'106 (Figura 13-5, A). Această dependență de preîncărcare poate fi redusă la minimum prin regresia valorilor multiple ale dP/dtmax față de volumul diastolic din ciclurile cardiace cu încărcare variabilă.107 În timp ce acesta din urmă este rar utilizat clinic din cauza complexității sale, rămâne o metodă valoroasă pentru a minimiza sensibilitatea la sarcină a dP/dtmax dP/dtmax este, de asemenea, influențată de încărcarea internă, reflectată de microfilamentul extracelular (microfilament), reflectată de matrice extracelulară. încărcarea (adică, edem, inflamație, dereglarea colagenului), starea de fosforilare a MyBP-C, deprimarea contractilă a miocitelor și coordonarea pereților camerei. Contracția dezordonată asociată cu blocul de ramificație deprimă dP/dtmax în mod acut chiar și fără nicio modificare primară a funcției contractile a miocitelor. Acest lucru se datorează efectului că o parte a peretelui se contractă devreme împotriva unei porțiuni încă relaxate a camerei. Presiunea crește mai lent pe măsură ce forța de pe o parte este disipată în întinderea celeilalte. Creșterile acute ale dP/dtmax asociate cu stimularea biventriculară a unei inimi cu defecțiune asincronă apar într-o singură bătaie și, în mod similar, nu indică o modificare a funcției contractile subiacente, ci mai degrabă consecințele la nivel de cameră ale coordonării îmbunătățite a contracției peretelui.108'109.

Parametrii timpurii de ejecție midsistolice sunt utilizați pe scară largă pentru a evalua funcția sistolice a camerei intacte. Acestea au fost menționate pe scurt în secțiunea anterioară în ceea ce privește derivarea lor din comportamentul forță-viteză. Cele mai frecvente două abordări sunt puterea maximă ajustată la preîncărcare și viteza de scurtare circumferențială ajustată la tensiune/rată. Puterea maximă poate fi evaluată din datele privind fluxul aortic și presiunea arterială derivate neinvaziv.110 Aceasta din urmă este măsurată prin tonometru sau alte metode pentru reconstrucția neinvazivă a formei de undă.111 Odată obținută, puterea maximă este normalizată la volumul diastolic final al

camerei (sau EDV2 în inimile dilatate care eșuează) pentru a obține un parametru de preîncărcare și dependență relativ mică. depinde de o postîncărcare relativ ridicată (adică nivelul arterial) și de lipsa unor modificări notabile ale postîncărcării. Această limitare poate împiedica utilizarea în inima dreaptă, de exemplu.112

CH 13

25-

20

15

30

10

20000

fl

LU

O EDV O EDP

□ dP/dt

- 16000

12000

-8000

-4000

0

8 10 12 14 16 18

Numărul buclei

Stresul telesistolic (gm2/cm)

<z>

E

EE

FIGURA 13-5 Indici de contractilitate. A, Dependența de preîncărcare a dP/dtmax în mouse. Datele provin dintr-o serie de cicluri cu preîncărcare variabilă; bataia 0 este la preincarcare mare, bataia 17 la preincarcare joasa. În timp ce există o schimbare neglijabilă a presiunii diastolice finale pentru aceste cicluri, volumul de preîncărcare (EDV) scade în corelație directă cu dP/dtmax. B, Generarea vitezei relațiilor de scurtare-tension din datele presiune-volum la diferite sarcini ulterioare. C, Corelația ratei de deformare a miocardului (axa ep;_y) cu camera dP/dtmax și elasticitatea sistolice maximă (Emax). (Cu permisiunea de la Greenberg NL, Firstenberg MS, Castro PL și colab. Doppler-derrived miocardic tulpina sistolica este un indice puternic al contractilității ventriculare stângi. Circulation 2002;105:99-105.)114

Acest indice a fost aplicat într-o serie de studii clinice, inclusiv în timpul testelor de efort, unde prezintă o sensibilitate mult mai marcată la funcția contractilă decât o face EF.89 Avantajul său în acest sens este simplitatea și capacitatea de a fi înregistrat în timpul procedurilor de stres, cum ar fi efortul. S-a demonstrat că nivelurile scăzute de putere de rezervă prezic un rezultat advers (nevoia de transplant urgent sau deces) la pacienții cu insuficiență cardiacă.113

Relația Vcf-stres ajustată în funcție de viteză a fost, de asemenea, utilizată pe scară largă pentru a indexa funcția sistolice în studiile pe animale și pe oameni. Un exemplu al acestei relații derivat dintr-o secvență de contracții postîncărcate variabil este prezentat în Figura 13-5, B. Vcf este obținut derivat din datele ecocardiografice 2-D la nivelul camerei medii, pe axa scurtă, în timp ce stresul este estimat pe baza manșetei (sau a presiunilor măsurate invaziv) și a dimensiunilor și grosimii camerei pe axa lungă și scurtă. În timp ce multe studii au raportat datele individuale ale pacientului ca un singur punct - cu diagrama de stres pe axa x și Vcf pe axa y, dependența reală a fiecărei variabile de cealaltă depinde și de preîncărcarea camerei. În plus, estimările tensiunii presupun, în general, proprietăți omogene ale peretelui materialului și nu pot discrimina între modificările geometrice dependente de miocite și matricea extracelulară. Totuși, printre parametri, acest lucru este relativ unic în încercarea de a încorpora geometria camerei și de a deriva proprietățile miocardice din datele la nivel de cameră.

Evoluții mai recente în imagistica Doppler tisulară au dat naștere analizei deformarii și vitezei de deformare.114-117 Aceste abordări cuantifică în esență mișcarea peretelui miocardic – așa cum ar putea fi derivată din metodele de marcare a țesuturilor bazate pe RMN.118 Tensiunile regionale reale rămân necunoscute și pot influența tulpinile măsurate și ratele de deformare. Cu toate acestea, s-a constatat că rata de deformare se corelează cu dP/dtmax și indici derivați din relațiile presiune-volum sistolică finală (Figura 13-5, C)114 și în mod clar este influențată în mod proeminent de funcția sistolice a camerei. În modelele genetice ale cardiomiopatiei hipertrofice, Doppler-ul tisular a fost utilizat pentru a defini anomaliile precoce ale funcției camerei care preced evoluția hipertrofiei cardiace.119 Doppler-ul tisular a fost utilizat pe scară largă pentru a indice dezordonarea contractilă la pacienții cu insuficiență cardiacă și întârziere a conducerii.120-121.

Cel mai frecvent utilizat parametru sistolic tardiv este fracția de ejecție - translația camerei a scurtării fracționale. EF este ușor de măsurat, valoarea sa este independentă de erorile de calibrare ale evaluării volumului absolut (adică este adimensională), este moderat sensibil la modificările inotrope și este mai degrabă insensibil la modificările pure ale volumului de umplere cardiacă (preîncărcare). Cu toate acestea, EF este foarte dependentă de încărcarea impedanței arteriale și, prin urmare, scăderile pot reflecta cu ușurință atât o scădere a funcției de bază a miocitelor, cât și o scurtare redusă din cauza sarcinii mai mari. Acest lucru este deosebit de important în cazul inimii în deficiență, unde inima deprimată este cuplată cu impedanța arterială ridicată. EF este, de asemenea, dependentă de ritmul cardiac, scăzând la ritmuri mai rapide. Acest efect este probabil important pentru ameliorarea FE cu terapia cronică de blocare ^ - în plus față de orice creștere primară a funcției sistolice subiacente din cauza tratamentului. EF reflectă, de asemenea, dilatarea/remodelarea camerei, deoarece numitorul (EDV) este crescut în astfel de ventricule, în timp ce numărătorul este adesea aproape de intervalul normal, mai puțin de cardiodepresie severă sau umplere restrictivă. În acest sens, implicația fiziopatologică a unei FE acut reduse, care este o corelație puternică cu alți parametri - cum ar fi elastanța telesistolica sau chiar dP/dtmax - poate să nu fie prezentă dacă mecanismul implică remodelarea cronică a

camerei și deprimarea miocitelor. În cele din urmă, EF nu este parametrul cel mai sensibil la modificarea contractilă.7

Curba Frank-Starling rămâne un element important al analizei sistolice, dar este limitată din cauza postsarcinii puternice.

și dependențele de frecvență cardiacă și ambiguitățile asociate cu utilizarea presiunii de umplere final-diastolice pentru a indexa preîncărcarea. Acesta din urmă este discutat mai detaliat într-o secțiune ulterioară. O abordare alternativă a fost evaluarea relațiilor dintre munca inițială și preîncărcare (munca preîncărcare-accident vascular cerebral recrutabil) - aceasta din urmă indexată după volumul diastolic final, mai degrabă decât presiunea. Un alt avantaj este că are unități de forță și, prin urmare, este independent de dimensiunea camerei. Valorile pentru panta acestei relații sunt în mod obișnuit între 75 și 90 mm Hg și sunt foarte asemănătoare între ventriculele de șobolan, șoarece, canin, porc și om și alte mamifere. Ca și în cazul Ees, au fost raportate metode de evaluare a PRSW din date cu o singură bătaie și analize neinvazive.123

IMPACTUL ÎNCĂRCĂRII PERICARDICE ASUPRA FUNCȚIEI SISTOLICE

Camera intactă nu numai că impune sarcini complexe de umplere și ejecție asupra inimii în timpul sistolei pentru a-și modifica funcția, dar conține și camerele printr-o membrană pericardică care cuplează presiunile de umplere de la o cameră la alta. În timp ce influența pericardului asupra funcției diastolice cardiace este de mult recunoscută, impactul său asupra relațiilor funcției sistolice, cum ar fi relația Frank-Starling, a rămas subapreciată.124 Totuși, studiile au arătat importanța acestei interacțiuni pentru generarea aparentului membru descendent al relației Frank-Starling. În timp ce lungimea crescută și, prin urmare, sarcomerul se întinde peste 2,4 g s-a sugerat pentru a explica o scădere a forței generată de mușchiul scheletic din cauza suprapunerii reduse a miofilamentului, țesutul cardiac nu poate fi întins în această măsură din cauza matricei extracelulare și a proteinelor membranei citoscheletice din miocit. Cu toate acestea, se observă adesea că debitul cardiac scade cu preîncărcări mari sau, dimpotrivă, crește odată cu reducerea preîncărcării, ceea ce duce la prezumția de funcționare de-a lungul unui membru descendent în starea de eșec. Explicația cea mai probabilă a fost demonstrată de Tyberg și colab. și se referă la importanța presiunii transmurale (nu a presiunii absolute în cameră) pentru determinarea întinderii nete pe inimă.125-120 La pacienții cu DCM, presiunile diastolice crescute pot să nu fie asociate cu presiunea transmurală crescută din cauza presiunilor extrinseci (pericardice) concomitente mai mari. Odată cu o reducere a volumului de preîncărcare, s-a demonstrat că presiunile reale de distensie transmurală cresc, astfel încât întinderea reală a miocitelor crește de fapt, mai degrabă decât să scadă odată cu scăderea EDP. Graficele de CO versus EDP pot apărea bifazice, în timp ce cele dintre CO și EDV sunt liniare. Acest lucru afectează orice relație în care presiunea de pilire este utilizată pentru a indexa nivelul de preîncărcare a camerei.

INTERACȚIUNEA VENTRICULAR-ARTERIAL

O caracteristică importantă a funcției cardiace sistolice este dependența acesteia de sistemul de încărcare arterială în care inima trebuie să ejecteze. Interacțiunea ambelor componente determină în cele din urmă variabile sistemice, cum ar fi debitul cardiac, fracția de ejecție, munca externă, eficiența mecanică, presiunea sistolica și așa mai departe. În funcție de potrivirea proprietăților cardiace și vasculare, aceste variabile pot fi optimizate sau compromise. Mai mult, interacțiunea proprietăților ventriculului sistolic și a sistemului vascular joacă un rol critic în determinarea debitului cardiac și a răspunsului la tensiunea arterială a pacientului cu insuficiență cardiacă la intervențiile terapeutice utilizate în mod obișnuit, cum ar fi vasodilatatoarele, diureticele și inotropele. Această interacțiune este, de asemenea, importantă pentru înțelegerea sindromului de insuficiență cardiacă cu EF conservată. Astfel, este util să înțelegem atât modul în care poate fi studiată cuplarea, cât și implicațiile pentru interacțiunea ventricular-arterială în insuficiența cardiacă.

Printre metodele cele mai de succes folosite pentru a evalua cuplarea ventricular-vasculară se numără cadrul presiune-volum, care utilizează ESPVR și un parametru utilizat pentru indexarea proprietăților arteriale, numit „elastanța arterială efectivă" (Ea).59,00,127 Așa cum sa observat deja în Figura 13-2, Ea este raportul dintre volumul sistolic terminal și valoarea sa de rezistență arterială dominată de presiunea arterială și frecvența cardiacă. De asemenea, este influențată de proprietățile de încărcare reactivă ale sistemului arterial, adică impedanța caracteristică și complianța arterială. În această descriere, cuplarea este în general exprimată printr-un raport dintre Ea și panta ESPVR (adică, Ea/Ees) (Figura 13-0, A).

Studiile anterioare au arătat că atunci când raportul Ea/Ees este aproape de 1,0, există un transfer optim de energie sau de lucru (putere sau SW) de la inimă la sistemul arterial.128-130 Datele obținute în inimile canine izolate au arătat mai întâi această dependență atât pentru muncă, cât și pentru eficiența cardiacă, iar studiile ulterioare au confirmat relații similare în inimile intacte.131 produce putere maximă, eficiență și muncă externă. Important este că această condiție potrivită optim este menținută în timpul exercițiului129 și poate fi legată de un proces evolutiv conceput pentru a menține un raport relativ minim de mărime cardiacă/corp.132

Munca sau puterea de ieșire sunt departe de a fi optime, totuși, în inimile cu contractilitate deprimată și încărcare vasculară crescută, tipice inimii dilatate în deficiență. Asanoi și colab.133 au raportat pentru prima dată rapoarte de cuplare la pacienții cu funcție LV normală, moderată și sever deprimată. La pacienții cu FE redusă, rapoartele cresc mai mult de 3 (Figura 13-0, B), în concordanță cu o scădere a eficienței cardiace și munca externă eficientă. Această relație dintre inimă și arteră poate juca un rol major în a determina dacă o anumită intervenție farmaceutică va îmbunătăți sau o va diminua funcția camerei. În acest exemplu, pacientului cu DCM cu rezistență sistemică mare i s-a administrat un bolus de nitroglicerină intravenoasă. Scăderea rezultată de la bătăi la bătăi a rezistenței arteriale a condus la o creștere a lățimii buclei presiune-volum - creșterea volumului de incediu (și, prin urmare, a debitului cardiac) cu aproape 50% și îmbunătățirea puterii de producție.

Aceeași intervenție la un subiect normal ar reduce în mare măsură munca sau puterea de producție dacă cuplarea bazală ar fi deja aproape optimă.

Cuplarea dintre inima și elasticitatea efectivă arterială este, de asemenea, esențială pentru a înțelege dacă o anumită intervenție are mai multe șanse de a crește debitul cardiac sau de a influența alternativ tensiunea arterială. Cardiomiopatia dilatată este asociată în mod obișnuit cu o elasticitate maximă a camerei deprimată (Ee redusă), iar acest lucru prezice că, pentru orice scădere a postsarcinii arteriale, inima se va comporta în principal ca o sursă de presiune, oferind niveluri similare de presiune sistemică prin variarea semnificativă a volumului ejectat. Spre deosebire de aceasta, inimile cu elasticitate sistolică crescută - observată adesea în sindroamele hipertrofiate - se comportă ca surse de flux, oferind niveluri similare de debit cardiac în ciuda modificărilor postîncărcării (sau preîncărcării), dar inducând modificări marcate ale presiunilor sistemice. Acest din urmă comportament poate juca un rol important în sindromul de insuficiență cardiacă cu EF conservată, adesea denumită „insuficiență cardiacă diastolică”.

Aproape jumătate dintre pacienții cu vârsta peste 05 ani care prezintă simptome de insuficiență cardiacă au conservarea aparentă a fracției de ejecție (HFpEF). În timp ce acest lucru este în general considerat ca însemnând că funcția sistolica este în sine normală, acesta nu este neapărat cazul. Diferențele în geometria peretelui, cum ar fi cavitățile mai mici cu hipertrofie ventriculară, ar putea duce altfel la FE crescute, astfel încât un EF de 50% să nu fie de fapt normal. O altă caracteristică a acestor indivizi este că se pot dezvolta

rigidizare ventriculară end-sistolica exacerbată – dincolo de cea observată cu îmbătrânirea și/sau hipertensiunea arterială. Studiile efectuate la pacienți asimptomatici de diferite vârste au arătat că Ees (rigidizarea sistolice a camerei) crește în tandem cu rigidizarea arterială legată de vârstă.69 Acest lucru a fost demonstrat recent într-un studiu populațional mare și, în mod intrigant, femeile au dezvoltat creșteri mai mari dependente de vârstă atât la Ees, cât și la Ea decât la bărbați. Creșterile combinate ale Ees și Ea pot influența puternic presiunile dezvoltate de inimă ca răspuns la modificările umplerii camerei și încărcării arteriale. Creșterea rigidizării ventriculare sistolice înseamnă că chiar și micile creșteri sau scăderi ale preîncărcării se vor amplifica în modificări marcate ale presiunii sistolice. Acest lucru poate contribui la creșterea sensibilității diuretice și ortostatice la vârstnici. La pacienții cu simptome de insuficiență cardiacă, dar FE mai mare de 50%, o astfel de rigidizare este crescută în continuare134 – deși studiile au arătat că acest lucru este probabil legat de prezența hipertensiunii sistolice și a hipertrofiei ventriculare, ambele caracteristici comune ale pacienților cu HFpEF62-135. Consecința hemodinamică este o sensibilitate mai mare a inimii la încărcare modificată, capacitate de rezervare energetică exacerbată și exacerbare a debitului cardiac34.

Figura 13-6, C, prezintă un exemplu de pacient cu insuficiență cardiacă și FE conservată, demonstrând rigidizarea puternic crescută a ventriculului în timpul sistolei și rigidizarea vasculară crescută. FE poate părea normală la astfel de indivizi, dar acest lucru nu înseamnă neapărat că funcția sistolica este normală și problema rezidă numai în anomalii diastolice. Creșterea rigidizării sistolice a camerei și impactul acesteia asupra interacțiunii ventricular-

arteriale pot juca un rol fiziopatologic important în labilitatea simptomelor și hipertensiunea și disfuncția în timpul stresului (Figura 13-6, D). Astfel de anomalii sunt în concordanță cu natura paroxistică a acestei tulburări, edem pulmonar rapid asociat cu hipertensiune arterială și sensibilitatea la reducerea preîncărcării (diuretice). În acest sens, elasticitatea sistolică sporită (ca și în cazul celor mai tradiționale diminuate) poate fi, în mod similar, o țintă valoroasă pentru intervenția terapeutică.

TRATAREA DISFUNCTIILOR SISTOLICE

În ciuda rolului definitoriu în insuficiența cardiacă pentru mulți pacienți, ameliorarea disfuncției sistolice prin farmacoterapie nu a fost în general o abordare terapeutică de succes până în prezent (vezi capitolul 43). Cel mai vechi tratament cunoscut este digitalicul, deși amploarea stimulării contractile realizate de acest agent în insuficiența cardiacă umană rămâne în esență necunoscută și nu este puternic în modelele experimentale. Tratamentul uman acut s-a bazat pe generarea de cAMP fie prin stimularea căii p-adrenergice (de exemplu, dobutamina), fie prin inhibarea unei fosfodiesteraze primare vizate de cAMP de tip 3 (de exemplu, milrinona). Ambele stimulează în cele din urmă contracția prin activarea dependentă de cAMP a proteinei kinazei A, țintind manipularea calciului și proteinele miofilamentului, printre alte căi cheie implicate cu generarea forței contractile. Esențial pentru acest efect este creșterea calciului intracelular implicată de contracție. Deși sunt utile pentru modularea acută, efectele cronice sunt dăunătoare136 și acest lucru a împiedicat eforturile de dezvoltare a abordărilor care vizează această semnalizare.137.

Generația de șoareci modificați genetic a dezvăluit că stimularea componentelor acestei căi de semnalizare poate produce un rezultat benefic, mai degrabă decât agravarea insuficienței cardiace. Multe dintre acestea sunt acum ținte pentru studiile clinice timpurii folosind molecule mici și/sau abordări de transfer de gene. Un prim exemplu este inhibarea kinazei p-receptor GRK-2, care fosforilează p-receptorul pentru a suprima semnalizarea și

stimulează internalizarea și desensibilizarea receptorilor (vezi capitolul 10). Versiunile mutante ale GRK-2 care nu au această activitate kinazei au avut succes în ameliorarea diferitelor modele de insuficiență cardiacă și infarct miocardic la rozătoare și mamifere mari.138-140 O altă abordare este țintirea adenilatciclazei. Blocarea AC de tip 5 este asociată cu o insuficiență cardiacă redusă141 și o longevitate îmbunătățită,142 deși s-a sugerat o reglare în sus a celeilalte izoforme majore, AC-6, pentru a ameliora insuficiența cardiacă.143 Acest lucru sugerează unde și cum este generat AMPc este esențial, iar compartimentarea acestei semnalizări este esențială pentru natura efectelor pe termen lung. Mulți s-au concentrat pe deficiențe ale proteinelor SR, cum ar fi fosfolamban, SERCA2a și I-1. Sunt în curs de dezvoltare studii clinice pe gene și/sau molecule mici pentru a testa dacă reglarea în sus a SERCA2a, de exemplu, poate ameliora disfuncția sistolică, așa cum a făcut în mod clar în multe modele animale experimentale diferite.144-145.

Un alt domeniu major de investigație este în agenții care influențează mai direct miofilamentele pentru a crește răspunsul lor la un anumit nivel de calciu declanșator. Denumită ca grup sensibilizatori la calciu, această clasă poate avea multe mecanisme de

țintire diferite, cum ar fi modificarea interacțiunilor calciu-troponină C sau creșterea ATPazei miofibrilare. Avantajele teoretice ale unor astfel de agenți sunt mai multe. În primul rând, ocolind sistemul adrenergic și țintind direct miofilamentele, aceste medicamente ar trebui să funcționeze la fel de bine ca și în inimile normale. Un exemplu al acestui comportament este prezentat în Figura 13-7, A. În acest model canin de insuficiență cardiacă,102 contracția stimulată de dobutamina este semnificativ deprimată în comparație cu răspunsul normal de control, în timp ce răspunsul la sensibilizatorul, EMD-57033, despre care se crede că vizează capul miozinei pentru a îmbunătăți atașarea actinei, este similar în ambele condiții. O altă caracteristică a acestor agenți este că pot îmbunătăți contracția fără a necesita nivelul de utilizare a energiei necesar atunci când acest lucru are loc printr-o cale dependentă de cAMP. În acest sens, sensibilizatorii puri ar trebui să îmbunătățească eficiența cardiacă. În al treilea rând, efectele lor asupra cineticii contracției diferă de inotropii tradiționali dependenți de cAMP/PKA, prin faptul că au un impact redus asupra ratelor timpurii de contracție (adică, dP/dtmax), dar un impact mai mare asupra fazelor ulterioare ale funcției sistolice, cum ar fi rețeaua, elasticitatea final-sistolice și durata sistolei. Acest lucru este demonstrat în Figura 13-7, B, unde sunt descrise trei curbe de elasticitate care variază în timp. Dobutamina are ca rezultat o contracție mai rapidă, o rigiditate sistolică maximă mai devreme și o relaxare mai rapidă. În schimb, sensibilizatorul Ca2+ are ca rezultat o mică schimbare în faza incipientă a contracției și o rată generală similară de rigidizare care are loc pentru o perioadă mai lungă, astfel încât ejecția netă este, de asemenea, îmbunătățită. Ratele de relaxare pot fi similare sau chiar îmbunătățite pe baza capacității inimii de a ejecta la volume final-sistolice mai mici. În cele din urmă, creșterea sensibilității la calciu înseamnă că impactul asupra funcției sistolice va varia în sine odată cu stimularea calciului prin alte mijloace. În repaus, activarea calciului este redusă, astfel încât impactul asupra contractilității în repaus a sensibilizatorului este proporțional mai mic. Cu toate acestea, odată cu exercițiul, există modificări declanșate de catecolamine și ritm cardiac, care, chiar și atunci când sunt deprimate, pot încă îmbunătăți declanșatorul de calciu și, astfel, crește efectul inotrop al sensibilizatorului. Acest lucru a fost frumos demonstrat într-un studiu pe animale de levosimendan146 (Figura 13-7, C). Îmbunătățirea funcției sistolice, evaluată prin relațiile presiune-volum, a fost modestă în repaus, dar mult mai marcată la animalele care făceau exerciții pe banda de alergare.

Cel mai studiat exemplu de sensibilizator este levosimendanul, care a fost identificat inițial prin interacțiunea sa cu TnC și capacitatea de a spori generarea de forță a miofilamentului. Cu toate acestea, medicamentul s-a dovedit activ și în inhibarea fosfodiesterazei de tip 3, ceea ce a explicat o anumită dependență de calciu față de efectele sale și a canalelor de potasiu sensibile la ATP, care probabil au contribuit la vasodilatația sistemică.147 În timp ce studiile timpurii au fost promițătoare, studiile controlate mai mari au fost în cele din urmă dezamăgitoare.148 Totuși, acesta nu a fost un test real al

208 un sensibilizator pur având în vedere farmacologia complexă implicată. Cu toate acestea, mai mulți alți agenți sunt în prezent testați,

Am inclus o moleculă mică identificată pentru a îmbunătăți în mod specific

Activitatea ATPazei miofibrilare. Acest medicament, CK-1827452, prelungește perioada sistolice datorită creșterii probabilității ca o punte transversală să fie în starea generatoare de forță activă. CH 13 Nu pare să aibă niciun efect asupra semnalizării cAMP și, în acest sens, este unul dintre tipurile mai pure de agenți „sensibilizanți la calciu" testați până acum. Studiile clinice sunt în desfășurare.

O altă abordare nouă pentru creșterea contractilității este utilizarea nitroxilului sau HNO. Aceasta este forma redusă de oxid nitric cuplat cu hidrogen; molecula nu se disociază, ci se atașează de tiolați (reziduuri de cisteină încărcate negativ) pe proteinele selective pentru a modifica funcția.149 Reacția este controlată reversibil de starea redox, prin aceea că îmbunătățirea condițiilor reducătoare o poate bloca. HNO a fost raportat pentru prima dată că îmbunătățește funcția sistolice în modelul intact al inimii canine al HF150, iar mai târziu au fost dezvăluite mecanisme celulare pentru acest efect.151 Acestea includ demonstrarea creșterii directe a absorbției și eliberării calciului SR, prima fiind legată de țintirea HNO a C674 în SERCA2a,152 și la una sau mai multe dintre cele trei fosfoladin-tarmbano-cisteine155. receptorul este probabil, deși locurile nu au fost încă identificate și există, de asemenea, un efect de sensibilizare la calciu care poate fi legat de modificarea HNO a proteinelor reglatoare ale filamentului subțire. A fost dezvoltat un donator clinic de HNO și au fost inițiate studii pe pacienți cu IC de clasa II în primăvara anului 2009.

EFECTE SISTOLICE ALE DISINCRONIEI ȘI RESINCRONIZĂRII (vezi capitolul 47)

S-a recunoscut de mult timp că contracția cardiacă dezordonată în sine reduce performanța sistolice a camerei, iar evoluțiile recente în terapiile de resincronizare a contracției au arătat că aceasta este o țintă valoroasă pentru tratamentul insuficienței cardiace. Boala de conducere la sau deasupra nodului AV afectează competența cronotropă și preîncărcarea efectivă (și presiunea atrială stângă). Atât întârzierile AV scurte, cât și excesiv de lungi reduc umplerea netă a VS.154-155 Întârzierea conducerii infranodale – în mod obișnuit modelul blocului de ramură stângă – induce contracția dezordonată.156-159 Inimile DCM cu LBBB prezintă activarea precoce a peretelui septal cu preîntindere laterală, urmată de contracție septală întârziată marcată spre contracția sistolică laterală întârziată. Dezordonarea cardiacă indusă de LBBB sau stimularea ventriculară VD deprimă funcția sistolice, crescând volumele telesistolice la o anumită presiune (deplasarea spre dreapta a ESPVR), prelungește relaxarea izovolumică,160-162 și a fost cuplată cu lărgirea complexului QRS160. preîncărcare pe peretele liber lateral, lăsând peretele activat târziu să se contracte la stres mai mare în timp ce irosește munca prin întinderea teritoriului activat timpuriu mai flexibil.163-165.

Aceste efecte mecanice ale contracției discoordonate au fost impulsul pentru studiile efectuate cu peste un deceniu în urmă, în care preexcitația ventriculară dreptă a fost utilizată pentru a trata pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.166-167 La astfel de pacienți, instituirea stimularii RV-apex a crescut volumele telesistolice, a redus dP/dtmax și a dus la o scădere importantă a funcției sistolice în alte cazuri în ejecție hiperdinamică și

astfel obliterarea cavităţii. Important, acest efect nu depindea de prezența hipertrofiei asimetrice, dar a fost la fel de eficient dacă nu mai eficient la persoanele cu HVS concentrică asociată cu simptome de insuficiență cardiacă. În timp ce datele inițiale arată momentul normal al ejecţiei și umplerii sistolice, stimularea are ca rezultat contracţia prematură a regiunii și, ulterior, retragerea (creșterea volumului) în timpul sistolei. Acest lucru are ca rezultat volumul sistolic rezidual care nu este ejectat, astfel încât relația presiune final-sistolică-volum se deplasează spre dreapta (Figura 13-8, B).70 Deși generarea terapeutică a disincroniei ventriculare la pacienții cu hipertrofie septală s-a dovedit mai puțin eficientă169,170, un mic studiu cu un singur centru care a găsit beneficii de la LVH concentrică cu un singur centru și a beneficiat de reducerea cavităţii obliter LVH. contracţie la acești pacienți. Rămân de făcut studii controlate mai mari.

Abordarea opusă – resincronizarea ventriculului stâng la indivizii cu cardiomiopatie dilatată și descoordonare bazală subiacentă din cauza LBBB – a avut mult mai mult succes (vezi capitolul 47). Stimularea biventriculară sau stimularea univentriculară a peretelui liber lateral VS poate coordona contracţia și este asociată cu ameliorarea sistolică.108,171-174 Efectele de resincronizare cardiacă se manifestă brusc (adică creșterea dP/dtmax, presiunile arteriale, Figura 13-8, C) care apar într-o singură bătaie, debitul sistolic și reflectă creșterea debitului sistolic. Studiile cronice neinvazive au raportat răspunsuri susținute de o amploare similară.121 Când este afișat ca bucle de presiune ventriculară-volum, efectul de resincronizare poate fi observat ca o lărgire a buclei (volumul vascular cerebral crescut), scăderea stresului peretelui terminal sistolic (deplasarea la stânga a presiunii terminale-sistolice-volum de lucru cardiac (fig. 8), și creșterea punctului de lucru cardiac (figura D13). Este important că acesta din urmă nu este însoțit de creșteri ale consumului de energie, ci, dimpotrivă, s-a dovedit a fi cuplată cu o scădere a consumului de energie.175 Studiile nu au demonstrat efecte majore asupra funcției diastolice până în prezent, deși există dovezi ale remodelării cardiace inverse asociate cu această terapie.

Aceste studii inițiale au stabilit îmbunătățirea funcției sistolice la nivel de cameră – deși, ca și în cazul dissincroniei acute, aceasta a fost probabil din cauza coordonării contracției și nu unei îmbunătățiri primare a contractilității miocardice. Cu toate acestea, tratamentul cu terapia de resincronizare cardiacă cronică (CRT) îmbunătățește repausul și funcția de rezervă sistolice, demonstrată prin capacitatea de efort și răspunsul la creșterea ritmului cardiac. Acest lucru a fost cuplat cu reglarea în creștere a expresiei genelor miocardice a receptorilor p1, fosfolamban și SERCA2a, printre alte gene.176-178 Important, noi date de la modele animale de insuficiență cardiacă asincronă și CRT au evidențiat îmbunătățirea funcției miocitelor în repaus și a rezervei adrenergice. Rezultatele miocitelor provenite de la inimile canine supuse fie la 6 săptămâni de stimulare atrială rapidă în prezența unui LBBB (insuficiență asincronă, DHF), fie la 3 săptămâni din acest mod, urmate de 3 săptămâni de stimulare biventriculară rapidă (CRT) sunt afișate în Figura 13-8, E.179 Ambele modele implică insuficiența cardiacă provocată de 6 săptămâni de insuficiență cardiacă. Deși s-a observat o oarecare îmbunătățire globală cu CRT, în general, ambele grupuri au prezentat caracteristici de IC dilatată. Cu toate acestea, în timp ce odihna și izoproterenolul au stimulat scurtarea sarcomerului și răspunsurile tranzitorii de calciu în miocitele DHF au fost

semnificativ deprimate în comparație cu martorii normale, miocitele din inimile CRT au prezentat îmbunătățiri în ambele variabile în ambele condiții. Mecanismele includ inversarea mai multor anomalii de reglare a ciclului și cascade de semnalizare adrenergică îmbunătățite, inclusiv suprimarea îmbunătățită a proteinei G inhibitoare și reglarea în sus atât a semnalizării cuplate cu receptorul p1, cât și a activării adenil-ciclazei.

REZUMAT

Progresele în tehnicile neinvazive și disponibilitatea unor noi sisteme de evaluare directă a funcției sistolice cardiace ne-au avansat înțelegerea prezenței și modificării acesteia prin terapii în insuficiența cardiacă avansată. Deși centrală pentru mult

insuficienta cardiaca, disfunctia sistolica a fost greu de vizat terapeutic pana acum. Cu toate acestea, datele recente privind resincronizarea cardiacă care arată beneficii cronice asupra funcției, simptomelor și mortalității pentru o terapie care îmbunătățește funcția sistolice sugerează că optimismul este justificat. Înțelegerea modului în care funcționează CRT la nivel molecular poate oferi într-adevăr informații despre insuficiența cardiacă în general. Un optimism similar provine din succesele recente în modelele animale în care funcția sistolica este îmbunătățită prin manipularea genică a semnalizării și/sau transferul de calciu distal de receptorul adrenergic. După aproape 15 ani de relativă inactivitate pe frontul inotropiei, noi studii în curs de desfășurare ar putea schimba modul în care vedem îmbunătățirea sistolei pentru inima care suferă. Pe măsură ce aceste abordări sunt dezvoltate, evaluarea funcției sistolice și răspunsul acesteia la terapie ar trebui să devină din nou un punct important pentru cercetătorii și practicienii insuficienței cardiace.

REFERINȚE

Mudd, JO și Kass, DA (2008). Abordarea insuficienței cardiace în secolul XXI. Nature, 451, 919-928.

Heineke, J. și Molkentin, JD (2006). Reglarea hipertrofiei cardiace prin căi de semnalizare intracelulară. Nat Rev Mol Cell Biol, 7, 589-600.

Dorn, GW și Force, T. (2005). Protein kinaza cascadă în reglarea hipertrofiei cardiace. J Clin Invest, 115, 527-537.

Sano, M., Minamino, T., Toko, H., și colab. (2007). Inhibarea Hif-1 indusă de p53 provoacă disfuncție cardiacă în timpul supraîncărcării cu presiune. Natura, 446, 444-448.

Shiojima, I., Sato, K., Izumiya, Y., și colab. (2005). Perturbarea hipertrofiei cardiace coordonate și a angiogenezei contribuie la trecerea la insuficiența cardiacă. J Clin Invest, 115, 2108-2118.

Manso, AM, Elsherif, L., Kang, SM și colab. (2006). Integrine, metaloproteinaze ale matricei de tip membranar și ADAM: implicații potențiale pentru remodelarea cardiacă. Cardiovasc Res, 69, 574-584.

Kass, DA, Maughan, WL, Guo, ZM și colab. (1987). Influența comparativă a sarcinii versus stările inotrope asupra indicilor contractilității ventriculare: analiză experimentală și teoretică bazată pe relațiile presiune-volum. Circulation, 76, 1422-1436.

Kass, DA și Maughan, WL (1988). De la „Emax" la relațiile presiune-volum: o viziune mai largă. Circulation, 77, 1203-1212.

Kamisago, M., Sharma, SD, DePalma, SR, et al. (2000). Mutații în genele proteinei sarcomere ca cauză a cardiomiopatiei dilatate. N Engl J Med, 343, 1688-1696.

Morita, H., Seidman, J., & Seidman, CE (2005). Cauze genetice ale insuficienței cardiace umane. J Clin Invest, 115, 518-526.

Chang, AN și Potter, JD (2005). Mutații ale proteinei sarcomere în cardiomiopatia dilatativă. Heart Fail Rev, 10, 225-235.

Belin, RJ, Sumandea, MP, Allen, EJ, et al. (2007). Fosforilarea proteinei miofilamentului indusă de protein kinaza C-alfa contribuie la disfuncția miofilamentului în insuficiența cardiacă congestivă experimentală. Circ Res, 101, 195-204.

Kobayashi, T., Jin, L. și de Tombe, PP (2008). Reglarea filamentului subțire cardiac. Pflugers Arch, 457, 37-46.

Schmitt, JP, Debold, EP, Ahmad, F., și colab. (2006). Mutațiile missense ale miozinei cardiace cauzează cardiomiopatie dilatată la modelele de șoarece și deprimă funcția motrică moleculară. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 14525-14530.

McConnell, BK, Jones, KA, Fatkin, D., și colab. (1999). Cardiomiopatie dilatată la șoarecii mutanți de proteină C de legare homozigotă a miozinei. J Clin Invest, 104, 1235-1244.

Nagayama, T., Takimoto, E., Sadayappan, S., et al. (2007). Controlul in vivo al cineticii de contracție/relaxare a ventriculului stâng prin proteina C de legare a miozinei: reglare independentă și dependentă de fosforilare protein kinaza A. Circulation, 116, 2399-2408.

Murphy, AM, Kogler, H., Georgakopoulos, D., și colab. (2000). Model de șoarece transgenic al miocardului uluit. Science, 287, 488-491.

Sadayappan, S., Gulick, J., Osinska, H., și colab. (2005). Fosforilarea proteinei C care leagă miozina cardiacă și funcția cardiacă. Circ Res, 97, 1156-1163.

Zolk, O., Caroni, P., & Bohm, M. (2000). Scăderea expresiei MLP a proteinei din domeniul LIM cardiac în insuficiența cardiacă cronică umană. Circulation, 101, 2674-2677.

Arber, S., Hunter, JJ, Ross, J., Jr., și colab. (1997). Șoarecii cu deficit de MLP prezintă o perturbare a organizării citoarhitecturale cardiace, cardiomiopatie dilatată și insuficiență cardiacă. Cell, 88, 393-403.

Heydemann, A. și McNally, EM (2007). Consecințele perturbării complexului distrofină-sarcoglican în miopatia cardiacă și scheletică. Trends Cardiovasc Med, 17, 55-59.

McNally, E., Allikian, M., Wheeler, MT, et al. (2003). Defecte citoscheletice în cardiomiopatie. J Mol Cell Cardiol, 35, 231-241.

Vatta, M., Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., et al. (2002). Remodelarea moleculară a distrofinei la pacienții cu cardiomiopatii în stadiu terminal și inversare la pacienții cu terapie cu dispozitiv de asistență. Lancet, 359, 936-941.

Towbin, JA și Bowles, NE (2001). Genetica moleculară a disfuncției ventriculare stângi. Curr Mol Med, 1, 81-90.

Bers, DM (2008). Ciclul calciului și semnalizarea în miocitele cardiace. Annu Rev Physiol, 70, 23-49.

Houser, SR, Piacentino, V., III, & Weisser, J. (2000). Anomalii ale ciclului calciului în inima hipertrofiată și insuficientă. J Mol Cell Cardiol, 32, 1595-1607.

Bers, DM (2006). Reglarea Ca alterată a miocitelor cardiace în insuficiența cardiacă. Fiziologie (Bethesda), 21, 380-387.

Pathak, A., del Monte, F., Zhao, W., et al. (2005). Îmbunătățirea funcției cardiace și suprimarea progresiei insuficienței cardiace prin inhibarea proteinei fosfatazei 1. Circ Res, 96, 756-766.

Braz, JC, Gregory, K., Pathak, A., et al. (2004). PKC-alfa reglează contractilitatea cardiacă și înclinația către insuficiență cardiacă. Nat Med, 10, 248-254.

Marx, SO, Reiken, S., Hisamatsu, Y., et al. (2000). Fosforilarea PKA disociază FKBP12.6 de canalul de eliberare a calciului (receptorul de rianodină): reglare defectuoasă în inimile care suferă. Cell, 101, 365-376.

Zhang, T., Maier, LS, Dalton, ND, și colab. (2003). Izoforma deltaC a CaMKII este activată în hipertrofia cardiacă și induce cardiomiopatie dilatată și insuficiență cardiacă. Circ Res, 92, 912-919.

Marks, AR (2002). Receptorii de rianodină, FKBP12 și insuficiența cardiacă. Front Biosci, 7, d970-d977.

Goldhaber, JI și Qayyum, MS (2000). Radicalii liberi de oxigen și cuplarea excitație-contracție. Semnal antioxid Redox, 2, 55-64.

Lim, G., Venetucci, L., Eisner, DA, et al. (2008). Modulează oxidul nitric funcția receptorului cardiac de rianodină? Implicații pentru cuplarea excitație-contracție. Cardio- vasc Res, 77, 256-264.

Terentyev, D., Gyorke, I., Belevych, AE, și colab. (2008). Modificarea redox a receptorilor de rianodină contribuie la scurgerea de Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic în insuficiența cardiacă cronică. Circ Res, 103, 1466-1472.

Hill, JA și Olson, EN (2008). Plasticitatea cardiacă. N Engl J Med, 358, 1370-1380.

Kelly, DP și Scarpulla, RC (2004). Circuite de reglare transcripțională care controlează biogeneza și funcția mitocondrială. Genes Dev, 18, 357-368.

Finck, BN și Kelly, DP (2007). Cascada reglatoare a receptorului gamma coactivator-1 (PGC-1) activat de proliferator de peroxizomi în fiziologia și boală cardiacă. Circulation, 115, 2540-2548.

Finck, BN și Kelly, DP (2006). Coactivatori PGC-1: regulatori inductibili ai metabolismului energetic în sănătate și boală. J Clin Invest, 116, 615-622.

Thum, T., Gross, C., Fiedler, J., și colab. (2008). MicroARN-21 contribuie la boala miocardică prin stimularea semnalizării MAP kinazei în fibroblaste. Nature, 456, 980-984.

Spinale, FG, Coker, ML, Krombach, SR și colab. (1999). Inhibarea metaloproteinazei matriceale în timpul dezvoltării insuficienței cardiace congestive: efecte asupra dimensiunilor și funcției ventriculului stâng. Circ Res, 85, 364-376.

Spinale, FG (2007). Remodelarea matricei miocardice și metaloproteinazele matriceale: influență asupra formei și funcției cardiace. Physiol Rev, 87, 1285-1342.

Spinale, FG (2002). Metaloproteinazele matriceale: reglare și dereglare în inima în deficiență. Circ Res, 90, 520-530.

Gerdes, AM și Capasso, JM (1995). Remodelarea structurală și disfuncția mecanică a miocitelor cardiace în insuficiența cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 27, 849-856.

Margulies, KB (2000). Descărcarea ventriculară și recuperarea miocitelor: cunoștințe obținute în patofiziologia insuficienței cardiace congestive. Curr Cardiol Rep, 2, 181-188.

Barbone, A., Holmes, JW, Heerdt, PM și colab. (2001). Comparația răspunsurilor ventriculare drepte și stângi la suportul dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă severă: un rol principal al descarcării mecanice care stă la baza remodelării inverse. Circulation, 104, 670-675.

Zafeiridis, A., Jeevanandam, V., Houser, SR, et al. (1998). Regresia hipertrofiei celulare după suportul dispozitivului de asistență ventriculară stângă. Circulation, 98, 656-662.

Suga, H. şi Sagawa, K. (1974). Relațiile instantanee presiune-volum și raportul lor în ventriculul stâng canin excizat, susținut. Circ Res, 35, 117-128.

Pacher, P., Nagayama, T., Mukhopadhyay, P., și colab. (2008). Măsurarea funcției cardiace folosind tehnica cateterului de conductanță presiune-volum la șoareci și șobolani. Nat Protoc, 3, 1422-1434.

Kass, DA, Midei, M., Graves, W., et al. (1988). Utilizarea unui cateter de conductanță (volum) și ocluzie tranzitorie a venei cave inferioare pentru determinarea rapidă a relațiilor presiune-volum la om. Cathet Cardiovasc Diagn, 15, 192-202.

Liu, CP, Ting, CT, Lawrence, W., și colab. (1993). Scăderea răspunsului contractil la creșterea frecvenței cardiace în hipertrofia ventriculară stângă umană intactă: determinanți sistolici versus diastolici. Tiraj, 88(pt 1), 1893-1906.

Senzaki, H., Chen, CH și Kass, DA (1996). Estimarea unei singure bătăi a relației presiune-volum sistolică finală la om: o nouă metodă cu potențial de aplicare neinvazivă. Circulation, 94, 2497-2506.

Georgakopoulos, D., Mitzner, WA, Chen, CH, et al. (1998). Relații presiune-volum în ventricul stâng murin in vivo prin micromanometrie de conductanță miniaturizată. Am J Physiol, 274, H1416-H1422.

Palmer, BM, Georgakopoulos, D., Janssen, PM și colab. (2004). Rolul proteinei C care leagă miozina cardiacă în susținerea rigidizării sistolice a ventriculului stâng. Circ Res, 94, 1249-1255.

Georgakopoulos, D., Mitzner, WA, Chen, CH, et al. (1998). Relații presiune-volum în ventricul stâng murin in vivo prin micromanometrie de conductanță miniaturizată. Am J Physiol, 274, H1416-H1422.

Georgakopoulos, D., Christe, ME, Giewat, M., et al. (1999). Patogenia cardiomiopatiei hipertrofice familiale: efecte precoce și evolutive ale unei mutații missense ale lanțului greu al miozinei cardiace alfa. Nat Med, 5, 327-330.

Kass, DA, Yamazaki, T., Burkhoff, D., et al. (1986). Determinarea relațiilor presiune-volum final-sistolic din ventricul stâng prin tehnica cateterului de conductanță (volum). Circulation, 73, 586-595.

Kass, DA și Kelly, RP (1992). Cuplajul ventriculo-arterial: concepte, ipoteze și aplicații. Ann Biomed Eng, 20, 41-62.

Kelly, RP, Ting, CT, Yang, TM și colab. (1992). Elastanța arterială eficientă ca indice al încărcării vasculare arteriale la om. Circulation, 86, 513-521.

Sunagawa, K., Maughan, WL, Burkhoff, D., și colab. (1983). Interacțiunea ventriculară stângă cu sarcina arterială studiată în ventriculul canin izolat. Am J Physiol, 245, H773-H780.

Feldman, MD, Pak, PH, Wu, CC și colab. (1996). Efectele cardiovasculare acute ale OPC-18790 la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Analiza dependentei de timp si doza bazata pe relatii presiune-volum. Circulation, 93, 474-483.

Lam, CS, Roger, VL, Rodeheffer, RJ, et al. (2007). Structura cardiacă și funcția ventricular-vasculară la persoanele cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată din comitatul Olmsted, Minnesota. Tiraj, 115, 1982-1990.

Redfield, MM, Jacobsen, SJ, Borlaug, BA, et al. (2005). Rigidizare ventriculară-vasculară legată de vârstă și sex: un studiu comunitar. Circulation, 112, 2254-2262.

Iribe, G., Helmes, M. și Kohl, P. (2007). Relații forță-lungime în cardiomiocite izolate intacte supuse modificărilor dinamice ale sarcinii mecanice. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H1487-H1497.

Kass, DA, Wolff, MR, Ting, CT, și colab. (1993). Complianța diastolică a ventriculului hipertrofiat nu este alterată acut de agenții farmacologici care influențează procesele active. Ann Intern Med, 119, 466-473.

Liao, P., Georgakopoulos, D., Kovacs, A., et al. (2001). Rolul in vivo al kinazelor p38 MAP în remodelarea cardiacă și cardiomiopatia restrictivă. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 12283-12288.

Arts, T., Bovendeerd, PHM, Prinzen, FW, și colab. (1991). Relația dintre presiunea și volumul în cavitatea ventriculară stângă și stresul și deformarea fibrelor sistolice în perete. Biophys J, 59, 93-102.

Kass, DA, Beyar, R., Lankford, E., et al. (1989). Influența stării contractile asupra curbiliniarității relațiilor in situ presiune-volum final-sistolice. Circulation, 79, 167-178.

Chen, CH, Nakayama, M., Nevo, E., et al. (1998). Rigidizarea cuplată sistolic-ventriculară și vasculară cu vârsta: implicații pentru reglarea presiunii și rezerva cardiacă la vârstnici. J Am Coll Cardiol, 32, 1221-1227.

Pak, PH, Maughan, WL, Baughman, KL și colab. (1998). Mecanismul beneficiului mecanic acut din stimularea VDD în inima hipertrofiată: similitudinea răspunsurilor în cardiomiopatia hipertrofică și boala cardiacă hipertensivă. Circulation, 98, 242-248.

Allen, DG și Kentish, JC (1985). Baza celulară a relației lungime-tensiune în mușchiul cardiac. J Mol Cell Cardiol, 17, 821-840.

Kentish, JC, ter Keurs, HE, Ricciardi, L., et al. (1986). Comparație între relațiile sarcomer lungime-forță ale trabeculelor intacte și jupuite din ventriculul drept de șobolan. Influența concentrațiilor de calciu asupra acestor relații. Circ Res, 58, 755-768.

McDonald, KS și Moss, RL (1995). Compresia osmotică a miocitelor cardiace individuale elimină reducerea sensibilității la Ca2+ a tensiunii la lungimea scurtă a sarcomerului. Circ Res, 77, 199-205.

Smith, L., Tainter, C., Regnier, M., şi colab. (2009). Activarea prin cooperare încrucișată a filamentelor subțiri contribuie la mecanismul Frank-Starling în mușchiul cardiac. Biophys J, 96, 3692-3702.

Fitzsimons, DP și Moss, RL (1998). Legarea puternică a miozinei modulează activarea Ca2+ dependentă de lungime a miocitelor ventriculare de șobolan. Circ Res, 83, 602-607.

Konhilas, JP, Irving, TC și de Tombe, PP (2002). Sensibilitatea miofilamentului la calciu în trabeculele cardiace de șobolan cu piele: rolul distanței dintre filamente. Circ Res, 90, 59-65.

Knoll, R., Hoshijima, M., Hoffman, HM, şi colab. (2002). Mașinile cu senzori mecanici de întindere cardiacă implică un complex de disc Z care este defect într-un subset de cardiomiopatie dilatativă umană. Cell, 111, 943-955.

Fukuda, N. și Granzier, H. (2004). Rolul proteinei elastice gigantice titine în mecanismul Frank-Starling al inimii. Curr Vasc Pharmacol, 2, 135-139.

Zile, MR, Green, GR, Schuyler, GT și colab. (2001). Citoscheletul cardiocitelor la pacienții cu hipertrofie de supraîncărcare a presiunii ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 37, 1080-1084.

Tsutsui, H., Ishihara, K., & Cooper, G. (1993). Rolul citoscheletic în disfuncția contractilă a miocardului hipertrofiat. Science, 260, 682-687.

Koide, M., Hamawaki, M., Narishige, T., et al. (2000). Depolimerizarea microtubulilor normalizează funcția contractilă miocardică in vivo la câinii cu hipertrofie ventriculară stângă cu suprasolicitare de presiune. Circulaţie, 102, 1045-1052.

Ingber, DE (2002). Semnalizarea mecanică și răspunsul celular la matricea extracelulară în angiogeneză și fiziologia cardiovasculară. Circ Res, 91, 877-887.

Colan, SD, Borow, KM și Neumann, A. (1984). Relația de stres al peretelui final-sistolic al ventriculului stâng al vitezei de scurtare a fibrelor: un indice independent de sarcină al contractilității miocardice. J Am Coll Cardiol, 4, 715-724.

Quinones, MA, Gaasch, WH, Cole, JS, și colab. (1975). Determinarea ecocardiografică a relațiilor stres-viteză din ventricul stâng. Circulation, 51, 689-700.

Mirsky, I., Aoyagi, T., Crocker, VM, et al. (1990). Dependența de preîncărcare a ratei de scurtare a fibrelor la câinii conștienți cu hipertrofie ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 15, 899.

Sharir, T., van Anden, E., Marmor, A., et al. (1992). Evaluarea non-invazivă a sarcinii induse de medicament versus modificarea inotropă prin puterea ventriculară maximă/EDV2 la om. Tiraj, 86, I-1834 (rezumat).

Nakayama, M., Chen, CH, Nevo, E., şi colab. (1998). Reglarea optimă de preîncărcare a indicelui de putere ventriculară maximă variază în funcție de dimensiunea camerei cardiace. Am Heart J, 136, 281-288.

Brutsaert, DL și Sys, SU (1989). Relaxarea și diastola inimii. Physiol Rev, 69, 1228-1315.

Gillebert, TC, Sys, SU și Brutsaert, DL (1989). Influența tiparelor de încărcare asupra relației de vârf lungime-tensiune și asupra relaxării mușchiului cardiac. J Am Coll Cardiol, 13, 483-490.

Brutsaert, DL, Claes, VA, & Sonnenblick, EH (1971). Viteza de scurtare a mușchiului cardiac neîncărcat și relația lungime-tensiune. Circ Res, 29, 63-75.

Leach, JK, Priola, DV, Grimes, LA, et al. (1999). Scurtarea dezactivarii mușchiului cardiac: mecanisme fiziologice și implicații clinice. J Med Invest, 47, 369-377.

Crozatier, B. (1996). Modificări induse de întindere ale performanței miocardice: de la funcția ventriculară la mecanismele celulare și moleculare. Cardiovasc Res, 32, 25-37.

O'Rourke, MF și Kelly, RP (1993). Reflexia undelor în circulația sistemică și implicațiile acesteia în funcția ventriculară. JHypertens, 11, 327-337.

Dart, A. și Kingwell, B. (2001). Presiunea pulsului - o revizuire a mecanismelor și a relevanței clinice. J Am Coll Cardiol, 37, 975-984.

O'Rourke, MF, Staessen, JA, Vlachopoulos, C., et al. (2002). Aplicații clinice ale rigidității arteriale; definiții și valori de referință. Am JHypertens, 15, 426-444.

Westerhof, N., & O'Rourke, MF (1995). Baza hemodinamică pentru dezvoltarea insuficienței ventriculare stângi în hipertensiunea sistolică și pentru terapia logică a acesteia. J Hypertens, 13, 943-952.

Yue, DT, Marban, E., & Wier, G. (1986). Relația dintre forța și Ca2+ intracelular în mușchiul cardiac tetanizat al mamiferelor. J Gen Physiol, 87, 223-242.

Somura, F., Izawa, H., Iwase, M., et al. (2001). Scăderea expresiei ARNm de Ca(2+)-ATPazei reticulului sarcoplasmatic miocardic și relațiile forță-frecvență bifazice la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 104, 658-663.

Pieske, B., Maier, LS, Bers, DM, et al. (1999). Manipularea Ca2+ și conținutul de Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic în miocardul uman izolat, cu și fără eșec. Circ Res, 85, 38-46.

Maier, LS și Bers, DM (2002). Calciu, calmodulină și calciu-calmodulin kinaza II: bătăi ale inimii la bătăi ale inimii și nu numai. J Mol Cell Cardiol, 34, 919-939.

Weber, CR, Piacentino, V., III, Houser, SR, et al. (2003). Reglarea dinamică a funcției de schimb sodiu/calciu în insuficiența cardiacă umană. Circulation, 108, 2224-2229.

Senzaki, H., Isoda, T., Paolocci, N., și colab. (2000). Îmbunătățirea mecanoenergetică și a funcției de repaus cardiac și de rezervă a inimii in vivo cu defecțiuni prin sensibilizatorul de calciu EMD-57033. Circulaţie, 101, 1040-1048.

Miura, T., Miyazaki, S., Guth, BD, et al. (1992). Influența relației forță-frecvență asupra funcției ventriculare stângi în timpul exercițiului la câinii conștienți. Circulation, 86, 563-571.

Hajjar, RJ, Schmidt, U., Kang, JX, et al. (1997). Transferul genei adenovirale de fosfolamban în cardiomiocite izolate de șobolan. Efecte de salvare prin transferul concomitent de gene al reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza. Circ Res, 81, 145-153.

Kass, DA, Hare, JM și Georgakopoulos, D. (1998). Funcția cardiacă murină: o coadă de precauție. Circ Res, 82, 519-522.

Georgakopoulos, D., & Kass, D. (2001). Modularea forță-frecvență minimă a inotropiei și relaxarea inimii murine in situ. J Physiol, 534, 535-545.

Little, WC (1985). Relația volumului diastolic max-end ventricular stâng dP/dt la câinii cu piept închis. Circ Res, 56, 808-815.

Kass, DA, Chen, CH, Curry, C., și colab. (1999). Mecanica ventriculară stângă îmbunătățită din stimularea VDD acută la pacienții cu cardiomiopatie dilatată și întârziere a conducerii ventriculare. Circulation, 99, 1567-1573.

Auricchio, A., Stellbrink, C., Block, M., şi colab. (1999). Efectul camerei de stimulare și al întârzierii atrioventriculare asupra funcției sistolice acute a pacienților stimulați cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 99, 2993-3001.

Mandarino, WA, Pinsky, MR și Gorcsan, J., III (1998). Evaluarea stării contractile ventriculare stângi prin puterea maximă ajustată la preîncărcare utilizând detectarea automată a graniței ecocardiografice. J Am Coll Cardiol, 31, 861-868.

Sharir, T., Marmor, A., Ting, CT, et al. (1993). Validarea unei metode de măsurare neinvazivă a presiunii arteriale centrale. Hipertensiune arterială, 21, 74-82.

Leather, HA, Segers, P., Sun, YY, et al. (2002). Limitările puterii maxime ajustate la preîncărcare ca indice al contractilității ventriculului drept. Anesth Analg, 95, 798-804, tabel.

Marmor, A., & Schneeweiss, A. (1997). Valoarea prognostică a rezervei contractile ventriculare stângi obținute neinvaziv la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 29, 422-428.

Greenberg, NL, Firstenberg, MS, Castro, PL și colab. (2002). Frecvența sistolice miocardică derivată de la Doppler este un indice puternic al contractilității ventriculare stângi. Circulation, 105, 99-105.

Suffoletto, MS, Dohi, K., Cannesson, M., et al. (2006). Tensiune radială nouă de urmărire a petei din imaginile ecocardiografice alb-negru de rutină pentru a cuantifica disincronia și a prezice răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă. Circulation, 113, 960-968.

Bank, AJ și Kelly, AS (2006). Imagistica Doppler tisulară și disincronia ventriculară stângă în insuficiența cardiacă. J Card Fail, 12, 154-162.

Armstrong, G., Pasquet, A., Fukamachi, K., et al. (2000). Utilizarea tulpinii sistolice de vârf ca indice al funcției ventriculare stângi regionale: comparație cu viteza Doppler tisulară în timpul stresului cu dobutamina și ischemiei miocardice. J Am Soc Echocardiogr, 13, 731-737.

Ozturk, C. și McVeigh, ER (2000). Analiza de mișcare bazată pe B-spline în patru dimensiuni a imaginilor MR etichetate: introducere și validare in vivo. Phys Med Biol, 45, 1683-1702.

Nagueh, SF, Kopelen, HA, Lim, DS, et al. (2000). Imagistica Doppler tisulară detectează în mod constant anomaliile de contracție și relaxare miocardice, indiferent de hipertrofia cardiacă, într-un model de iepure transgenic de cardiomiopatie hipertrofică umană. Circulation, 102, 1346-1350.

Sogaard, P., Egeblad, H., Kim, WY, et al. (2002). Imagistica Doppler tisulară prezice performanțe sistolice îmbunătățite și remodelarea ventriculară stângă inversată în timpul terapiei de resincronizare cardiacă pe termen lung. J Am Coll Cardiol, 40, 723-730.

Yu, CM, Chau, E., Sanderson, JE, et al. (2002). Dovada ecocardiografică Doppler tisulară de remodelare inversă și sincronicitate îmbunătățită prin întârzierea simultană a contracției regionale după terapia de stimulare biventriculară în insuficiența cardiacă. Circulation, 105, 438-445.

Glower, DD, Spratt, JA, Snow, ND și colab. (1985). Linearitatea relației Frank-Starling în inima intactă: conceptul de preîncărcare a unui accident vascular cerebral recrutabil. Circulation, 71, 994-1009.

Karunanithi, MK și Feneley, MP (2000). Determinarea unei singure bătăi a relației de muncă cu accident vascular cerebral recrutabil de preîncărcare: derivare și evaluare la câinii conștienți. J Am Coll Cardiol, 35, 502-513.

Dauterman, K., Pak, PH, Nussbacher, A., et al. (1995). Contribuția forțelor externe la presiunea diastolică a ventriculului stâng: implicații pentru utilizarea clinică a Legii Frank-Starling. Ann Intern Med, 122, 737-742.

Moore, TD, Frenneaux, MP, Sas, R., et al. (2001). Interacțiunea ventriculară și constrângerea externă țin cont de scăderea efortului vascular cerebral în timpul încărcării de volum în CHF. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281, H2385-H2391.

Grant, DA, Fauchere, JC, Eede, KJ și colab. (2001). Volumul vascular cerebral al ventriculului stâng la oaia fetală este limitat de constrângerea extracardiacă și de presiunea arterială. J Physiol, 535, 231-239.

Sunagawa, K., Maughan, WL și Sagawa, K. (1985). Rezistența arterială optimă pentru munca maximă de accident vascular cerebral studiată în ventriculul stâng canin izolat. Circ Res, 56, 586.

Burkhoff, D., & Sagawa, K. (1986). Eficiența ventriculară prezisă de un model analitic. Am J Physiol, 250, R1021-R1027.

Little, WC și Cheng, CP (1991). Cuplaj ventriculo-arterial stâng la câinii conștienți. Am J Physiol, 261, H70-H76.

Starling, MR (1993). Relațiile de cuplare ventricular-arterial stâng în inima umană normală. Am Heart J, 125, 1659-1666.

de Tombe, PP, Jones, S., Burkhoff, D., et al. (1993). Lucrarea și eficiența atacului ventricular rămân aproape optime în ciuda încărcării vasculare modificate. Am J Physiol, 264, H1817-H1824.

Elzinga, G., & Westerhof, N. (1991). Potrivire între sarcina ventriculului și arterială. Un proces evolutiv. Circ Res, 68, 1495-1500.

Asanoi, H., Sasayama, S., & Kameyama, T. (1989). Cuplarea ventriculo-arterială la inima normală și la inimă insuficientă la om. Circ Res, 65, 483-493.

Kawaguchi, M., Hay, I., Fetics, B., și colab. (2003). Rigidizarea ventriculară sistolică și arterială combinată la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată: implicații pentru limitările rezervelor sistolice și diastolice. Circulation, 107, 714-720.

Melenovsky, V., Borlaug, BA, Rosen, B., și colab. (2007). Caracteristicile cardiovasculare ale insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată versus hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă fără eșec în comunitatea urbană din Baltimore: rolul remodelării/disfuncției atriale. J Am Coll Cardiol, 49, 198-207.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. Grupul de cercetare de studiu PROMISE. NEngl J Med, 325, 1468-1475.

Kass, DA (2009). Salvarea unei inimi care slăbește: strângerea. Nat Med, 15, 24-25.

Matkovich, SJ, Diwan, A., Klanke, JL și colab. (2006). Ablația specifică cardiacă a kinazei receptorului proteinei G 2 își redefinește rolurile în dezvoltarea inimii și semnalizarea beta-adrenergică. Circ Res, 99, 996-1003.

Pleger, ST, Boucher, M., Most, P., et al. (2007). Semnalizarea receptorilor beta-adrenergici miocardici și ciclul calciului pentru terapia genică a insuficienței cardiace. J Card Fail, 13, 401-414.

Raake, PW, Vinge, LE, Gao, E., et al. (2008). Ablația receptorului kinazei 2 cuplate cu proteina G în miocitele cardiace înainte sau după infarctul miocardic previne insuficiența cardiacă. Circ Res, 103, 413-422.

Okumura, S., Takagi, G., Kawabe, J., et al. (2003). Perturbarea genei adenilil ciclază de tip 5 păstrează funcția cardiacă împotriva supraîncărcării presiunii. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 9986-9990.

Yan, L., Vatner, DE, O'Connor, JP, et al. (2007). Perturbarea adenilil-ciclazei de tip 5 crește longevitatea și protejează împotriva stresului. Cell, 130, 247-258.

Phan, HM, Gao, MH, Lai, NC, et al. (2007). Noi căi de semnalizare asociate cu creșterea expresiei adenilil ciclazei 6 cardiace: implicații pentru posibila terapie a insuficienței cardiace congestive. Trends Cardiovasc Med, 17, 215-221.

Kawase, Y., Ly, HQ, Prunier, F., și colab. (2008). Inversarea disfuncției cardiace după exprimarea pe termen lung a SERCA2a prin transfer de genă într-un model preclinic de insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 51, 1112-1119.

Miyamoto, MI, del Monte, F., Schmidt, U., et al. (2000). Transferul de gene adenovirale al SERCA2a îmbunătățește funcția ventriculară stângă la șobolanii cu bandă aortică în tranziție la insuficiența cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 793-798.

Tachibana, H., Cheng, HJ, Ukai, T., et al. (2005). Levosimendan îmbunătățește performanțele sistolice și diastolice ale VS în repaus și în timpul efortului după insuficiență cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288, H914-H922.

Ng, TM (2004). Levosimendan, un nou inotrop sensibilizant la calciu pentru insuficienta cardiaca. Farmacoterapia, 24, 1366-1384.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., și colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Paolocci, N., Jackson, MI, Lopez, BE, et al. (2007). Farmacologia nitroxilului (HNO) și potențialul său terapeutic: nu doar fața lui Janus a NO. Pharmacol Ther, 113, 442-458.

Paolocci, N., Katori, T., Champion, HC, et al. (2003). Efecte pozitive inotrope și lusitropice ale HNO/NO- în inimile care suferă: independență de semnalizarea beta-adrenergică. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 5537-5542.

Tocchetti, CG, Wang, W., Froehlich, JP, et al. (2007). Nitroxilul îmbunătățește funcția celulară a inimii prin îmbunătățirea directă a ciclurilor Ca2+ ale reticulului sarcoplasmatic cardiac. Circ Res, 100, 96-104.

Lancel, S., Zhang, J., Evangelista, A., și colab. (2009). Nitroxil activează SERCA în miocitele cardiace prin glutatiolarea cisteinei 674. Circ Res, 104, 720-723.

Froehlich, JP, Mahaney, JE, Keceli, G., et al. (2008). Fosfolamban tiolii joacă un rol central în activarea pompei de calciu a reticulului sarcoplasmatic al mușchiului cardiac de către nitroxil. Biochemistry, 47, 13150-13152.

Meisner, JS, McQueen, DM, Ishida, Y., et al. (1985). Efectele sincronizarii sistolei atriale asupra umplerii VS și închiderii valvei mitrale: studii pe computer și pe câini. Am J Physiol, 249, H604-H619.

Brecker, SJ, Xiao, HB, Sparrow, J., și colab. (1992). Efectele stimularii cu două camere cu întârziere atrioventriculară scurtă în cardiomiopatia dilatativă. Lancet, 340, 1308-1312.

Prinzen, FW, Hunter, WC, Wyman, BT și colab. (1999). Cartografierea tulpinii miocardice regionale și a muncii în timpul stimularii ventriculare: studiu experimental folosind etichetarea imagistică prin rezonanță magnetică. J Am Coll Cardiol, 33, 1735-1742.

Wyman, BT, Hunter, WC, Prinzen, FW și colab. (1999). Cartografierea propagării activării mecanice în inima ritmată cu etichetare RMN. Am J Physiol, 276, H881-H891.

Curry, CC, Nelson, GS, Wyman, BT și colab. (2000). Asincronie mecanică în cardiomiopatia dilatată cu întârziere a conducerii intraventriculare, așa cum este prezentată de imagistica prin rezonanță magnetică marcată 3-D. Circulație, 101, E2.

McVeigh, ER Prinzen, FW, Wyman, BT și colab. (1998). Imagistica activării mecanice asincrone a inimii ritmate cu RMN marcat. Magn Reson Med, 39, 507-513.

Burkhoff, D., Oikawa, RY și Sagawa, K. (1986). Influența locului de stimulare asupra contracției ventriculare stângi canine. Am J Physiol, 251, H428-H435.

Park, RC, Little, WC și O'Rourke, RA (1985). Efectul modificării secvenței de activare a ventriculului stâng asupra relației presiune-volum sistolică a ventriculului stâng la câinii cu piept închis. Circ Res, 57, 706-717.

Liu, L., Tockman, B., Girouard, S., et al. (2002). Terapia de resincronizare ventriculară stângă într-un model canin de bloc de ramură stângă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282, H2238-H2244.

Baller, D., Wolpers, HG, Zipfel, J., și colab. (1988). Comparația efectelor atriului drept, a apexului ventricular drept și a stimularii secvențiale atrioventriculare asupra consumului de oxigen miocardic și eficienței cardiace: o investigație de laborator. Pacing Clin Electrophysiol, 11, 394-403.

Owen, CH, Esposito, DJ, Davis, JW și colab. (1998). Efectele stimularii ventriculare asupra geometriei ventriculare stângi, funcției, consumului de oxigen miocardic și eficienței contracției la câinii conștienți. Pacing Clin Electrophysiol, 21, 1417-1429.

Prinzen, FW, Augustijn, CH, Arts, T., et al. (1990). Redistribuirea tulpinii fibrelor miocardice și a fluxului sanguin prin activare asincronă. Am J Physiol, 259, H300-H308.

Fananapazir, L., Cannon, ROI, Tripodi, D., et al. (1992). Impactul stimularii permanente cu două camere la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă cu simptome refractare la terapia cu verapamil și blocante p-adrenergice. Circulation, 85, 2149-2161.

Cannon, ROI, Tripodi, D., Dilsizian, V., et al. (1994). Rezultatele stimularii permanente cu două camere în cardiomiopatia hipertrofică neobstructivă simptomatică. Am J Cardiol, 73, 571-576.

Kass, DA, Chen, CH, Talbot, MW, și colab. (1999). Stimularea ventriculară cu excitație prematură pentru tratamentul hipertrofiei hipertensive-cardiace cu obliterarea cavității (vezi comentarii). Circulation, 100, 807-812.

Maron, BJ, Nishimura, RA, McKenna, WJ și colab. (1999). Evaluarea stimularii permanente cu două camere ca tratament pentru pacienții simptomatici refractari la medicamente cu cardiomiopatie hipertrofică obstructivă. Un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat (M-PATHY). Circulation, 99, 2927-2933.

Nishimura, RA, Trusty, JM, Hayes, DL și colab. (1997). Stimularea cu două camere pentru cardiomiopatia hipertrofică: un studiu randomizat, dublu-orb, încrucișat. J Am Coll Cardiol, 29, 435-441.

Blanc, JJ, Etienne, Y., Gilard, M., et al. (1997). Evaluarea diferitelor locuri de stimulare ventriculară la pacienții cu insuficiență cardiacă severă: rezultatele unui studiu hemodinamic acut. Circulation, 96, 3273-3277.

Leclercq, C., Cazeau, S., Le Breton, H., et al. (1998). Efectele hemodinamice acute ale stimularii DDD biventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. J Am Coll Cardiol, 32, 1825-1831.

Auricchio, A., Stellbrink, C., Block, M., şi colab. (1999). Efectul camerei de stimulare și al întârzierii atrioventriculare asupra funcției sistolice acute a pacienților stimulați cu insuficiență cardiacă congestivă. Grupul de studiu pentru terapii de stimulare a insuficienței cardiace congestive. Grupul de cercetare de orientare a insuficienței cardiace congestive. Circulation, 99, 2993-3001.

Nelson, GS, Curry, CW, Wyman, BT și colab. (2000). Predictorii creșterii sistolice din preexcitația ventriculară stângă la pacienții cu cardiomiopatie dilatată și întârziere a conducerii intraventriculare. Circulation, 101, 2703-2709.

Nelson, GS, Berger, RD, Fetics, BJ și colab. (2000). Stimularea ventriculară stângă sau biventriculară îmbunătățește funcția cardiacă cu un cost energetic scăzut la pacienții cu cardiomiopatie dilatată și bloc de ramură stângă. Circulation, 102, 3053-3059.

Vanderheyden, M., Mullens, W., Delrue, L., şi colab. (2008). Reglarea endomiocardică a exprimării genei adrenoreceptorului beta1 și a rezervei contractile miocardice în urma terapiei de resincronizare cardiacă. J Card Fail, 14, 172-178.

Vanderheyden, M., Mullens, W., Delrue, L., şi colab. (2008). Expresia genei miocardice la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu respondenți la terapia de resincronizare cardiacă față de cei care nu răspund. J Am Coll Cardiol, 51, 129-136.

Iyengar, S., Haas, G., Lamba, S., şi colab. (2007). Efectul terapiei de resincronizare cardiacă asupra expresiei genelor miocardice la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică. J Card Fail, 13, 304-311.

Chakir, K., Daya, SK, Aiba, T., et al. (2009). Mecanisme de creștere a rezervei beta-adrenergice din terapia de resincronizare cardiacă. Circulation, 119, 1231-1240.

CAPITOLUL 14

Alterări ale funcției ventriculare: insuficiență cardiacă diastolică

Michael R. Zile si Catalin F. Baicu

Aproximativ jumătate din toți pacienții cu insuficiență cardiacă cronică au o fracție de ejecție a ventriculului stâng (HFPEF) normală sau aproape normală (adică „conservată”).1-7 Deoarece anomalia dominantă prezentă la pacienții cu HFPEF este funcția diastolică anormală, acest sindrom clinic se numește „insuficiență cardiacă diastolică” (DHF). Prin contrast, anomalia dominantă prezentă la pacienții cu insuficiență cardiacă și cu o fracție de ejecție redusă (HFREF) este funcția sistolică anormală. Acest sindrom clinic se numește „insuficiență cardiacă sistolica” (SHF). În contextul acestui capitol, vom folosi termenii SHF și DHF dacă nu se specifică altfel.

Caracteristicile demografice prezente la pacienții cu DHF diferă semnificativ de cei cu SHF. Pacienții cu DHF sunt mai în vârstă, sunt mai des femei, mai des au boală cardiacă hipertensivă și mai rar au cardiopatie ischemică decât pacienții cu SHF.1-7 Ratele de morbiditate și mortalitate atât în SHF, cât și în DHF sunt extrem de ridicate; la pacienții cu DHF rata de reinterne pentru insuficienţă cardiacă este de 50% în 6 luni, iar mortalitatea

anuală este de 10% până la 15%/an. (Discuții detaliate despre epidemiologia DHF pot fi găsite în Capitolul 48).

În ultimii 30 de ani, o multitudine de studii clinice randomizate (RCT) la pacienții cu SHF au demonstrat că o varietate de tratamente farmaceutice și dispozitive au redus cu succes atât morbiditatea, cât și mortalitatea la acești pacienți. Din păcate, cele cinci RCT care au examinat un număr semnificativ de pacienți cu DHF nu au reușit să demonstreze eficacitatea oricărei strategii de management.8-12 (Discuție detaliată despre tratamentul DHF poate fi găsită în capitolul 48).

Rezultatele neutre ale RCT în DHF au lăsat o nevoie enormă nesatisfăcută la cel puțin jumătate din toți pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. De ce aceste RCT nu au reușit să ofere o terapie eficientă? Un posibil motiv poate fi faptul că mecanismele vizate de terapii nu erau adecvate. Dacă mecanismele care stau la baza dezvoltării DHF diferă de cele care provoacă SHF, atunci este probabil că trebuie dezvoltate noi strategii de management care să vizeze mecanismele specifice pacienților cu DHF. Scopul acestui capitol este de a descrie modificările structurii și funcției ventriculare stângi și miocardice care apar la pacienții cu DHF, să definească mecanismele care stau la baza acestor anomalii funcționale și să sugereze modul în care cunoașterea acestor mecanisme poate duce la dezvoltarea unor tratamente noi și eficiente pentru corectarea disfuncției diastolice și scăderea morbidității și mortalității la pacienții cu DHF.

DEFINIȚII

Diferențierea disfuncției diastolice de insuficiența cardiacă diastolică

Insuficiența cardiacă diastolică este un sindrom clinic caracterizat prin simptome și semne de creștere a apei tisulare/organelor și scăderea perfuziei tisulare/organelor. Au fost dezvoltate criterii standardizate de diagnosticare a insuficienței cardiace, poate cele mai bine validate

CH14

TABELUL 14—1 Criterii de diagnostic pentru insuficiența cardiacă congestivă diastolică

Criterii obligatorii

Dovezi clinice de insuficiență cardiacă stângă

criteriile Framingham* sau Boston

BNP cu plasmă și/sau radiografie toracică Test de efort cardiopulmonar

EF normal (>50%)

Excludeți boala non-miocardică

Dovezi de confirmare

*Criterii Framingham: Trebuie să fie prezente două criterii majore sau unul major și două criterii minore.

FIGURA 14-1 Fracția de ejecție (FE) determinanți ai categorizărilor insuficienței cardiace. HPEF, insuficienta cardiaca cu EF conservat; HFREF, insuficienta cardiaca cu EF redus; SHF, insuficienta cardiaca sistolica; DHF, insuficiență cardiacă diastolică. Dig—Conservat,9 Farmecul—Conservat,8 PEP-CHF,10, 11 seniori.12

insuficiență cu FE mai mică de 50% și DHF definită ca insuficiență cardiacă cu FE de 50%.

DIAGNOSTIC

Insuficiență cardiacă cu o fracțiune de ejecție conservată versus insuficiență cardiacă diastolică

HFPEF este un sindrom clinic caracterizat prin simptome și semne de insuficiență cardiacă, o fracție de ejecție păstrată și funcție diastolică anormală. Termenul EF „conservat" se referă la EF care sunt normale sau foarte aproape de normal. EF „normal" este o noțiune

oarecum controversată. FE medie pentru o populație adultă standard este de 60% până la 65%, cu o limită inferioară (2 abateri standard mai mici decât media) care se apropie de 50% până la 55%. În timp ce unii autori consideră că 50% pot fi anormale, o FE între 35% și 50% este în mod clar anormală. FE mai mari de 35% sunt adesea denumite „conservate" în raport cu FE mai mici de 35%. Majoritatea autorilor rezervă termenul de „insuficiență cardiacă diastolică" pentru pacienții cu o FE de 50% și dovezi clare de disfuncție diastolică.

Utilizarea termenului HFPEF a devenit necesară pentru a descrie populațiile cu insuficiență cardiacă studiate în studii clinice randomizate recente în care au fost permise diferite limite inferioare pentru EF (între 35% și 50%)8-12 (Figura 14-1). Accentul acestor studii a fost pacienții cu insuficiență cardiacă cu o nevoie nesatisfăcută (adică cei fără tratament bazat pe dovezi pentru a scădea morbiditatea și mortalitatea. Prin urmare, aceste studii au extins criteriile de includere pentru a include pacienții cu insuficiență cardiacă și cu FE mai mare de 35% sau mai mare de 40% sau mai mare de 45%, toți fiind acum grupați în HFPEF. Aceste populații ar trebui să fie diferite de pacienții cu insuficiență cardiacă. pacienții cu DHF). Datele din studii recente sugerează că epidemiologia, istoricul natural și răspunsul la tratament la pacienții cu insuficiență cardiacă și o FE între 35% și 50% sunt diferite de pacienții cu insuficiență cardiacă și o FE de 50%.8-12 De fapt, este din ce în ce mai clar că pacienții cu insuficiență cardiacă și o FE între 35% și 50% au, prin urmare, mai puțini sau 50% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă. ar putea fi mai rezonabil să grupați pacienții cu FE 35% până la 50% în grupul HFREF și să conceptualizați pacienții cu ICC în două grupuri: SHF definit ca inimă

Societatea Europeană de Criterii de Diagnostic Cardiologie

Societatea Europeană de Cardiologie a publicat recent următoarele recomandări pentru criteriile de diagnosticare a DHF. Diagnosticul de DHF necesită îndeplinirea următoarelor condiții: (1) semne și simptome de insuficiență cardiacă; (2) fracția de ejecție a VS normală sau ușor anormală; (3) volum normal VS; și (4) dovezi de disfuncție diastolică VS. FE normală sau ușor anormală este o FE mai mare de 50%, iar un indice de volum final diastolic normal al VS (LVEDVI) este un LVEDVI mai mic de 97 mL/m2. Dovezile diagnostice ale disfuncției diastolice ale VS pot fi obținute invaziv (presiunea diastolică terminală a VS >16 mm Hg sau presiunea medie a capilarului pulmonar >12 mm Hg) sau neinvaziv prin Doppler (viteza de propagare, viteza fluxului transmisiv, viteza fluxului venei pulmonare) și viteza Doppler tisular (viteza mitrală, mitrală sau mitrală). Printre cei mai obișnuiți și bine validați indici ai funcției diastolice anormale se numără raportul dintre viteza fluxului transmisiv diastolic precoce (E) și viteza Doppler a țesutului miocardic diastol precoce (E'). Raportul E/E' servește ca un indice bun al presiunii capilare pulmonare în pană (PCWPP), cu un E/E' mai mare de 15 indicând o PCWP mai mare de 20 mm Hg (vezi și capitolul 36). Dacă raportul E/E' sugerează o disfuncție diastolică a VS (E/E' 8-15), se recomandă investigații suplimentare neinvazive pentru diagnosticarea disfuncției diastolice a VS. Acestea pot consta din alte măsurători Doppler ale funcției diastolice, măsurători eco ale indicelui de masă VS sau indicelui de volum atrial stâng, dovezi electrocardiografice ale fibrilației atriale sau niveluri plasmatice ale peptidelor natriuretice (BNP sau NT-proBNP).

Dacă nivelurile plasmatice ale peptidelor natriuretice sunt crescute, se recomandă dovezi suplimentare de confirmare a disfuncției VS diastolice.

Criteriile clinicii Lahey

Tabelul 14-1 prezintă un set pragmatic de criterii de diagnostic reprezentând o sinteză a tuturor ghidurilor existente.16 Pentru a stabili diagnosticul de DHF, trebuie să existe dovezi clinice clare de insuficiență cardiacă. Aceasta include atât semnele, cât și simptomele insuficienței cardiace (de exemplu, criteriile Framingham sau Boston). Prezența insuficienței cardiace clinice poate fi susținută de niveluri crescute ale peptidei natriuretice din creier plasmatic sau de anomalii specifice ale radiografiei toracice. Limitarea efortului poate fi cuantificată prin efectuarea testului de efort cardiopulmonar. Pe lângă dovezile clinice certe de insuficiență cardiacă, este necesară o fracție de ejecție normală. Se recomandă o valoare limită inferioară a EF mai mare de 50%. Dovezile care confirmă diagnosticul includ modificări structurale precum hipertrofia ventriculară stângă sau remodelarea concentrică. În plus, mărirea atriului stâng în absența fibrilației atriale sau a bolii valvei mitrale sugerează o creștere a presiunii diastolice VS. În cele din urmă, pot fi utilizate dovezi eco Doppler sau cateterism ale disfuncției diastolice. Oricare dintre aceste trei confirmă diagnosticul. Bolile non-miocardice, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică, trebuie excluse.

Peptide natriuretice (vezi și capitolul 37)

O serie de studii au sugerat că peptida natriuretică a creierului (BNP sau NT-ProBNP) ar putea fi utilizată ca un marker seric al presiunii diastolice crescute, al funcției diastolice anormale, evidențiată de un model anormal de umplere eco-Doppler și prezența insuficienței cardiace diastolice. presiunile venoase diastolice și pulmonare și nivelul BNP la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. Cu toate acestea, evoluția în timp a modificării BNP nu este cunoscută definitiv de la episodul incident de insuficiență cardiacă diastolică până la o condiție de convalescență compensată. În plus, nu a fost stabilită cu fermitate o valoare limită discriminatorie clară, cu sensibilitate, specificitate și acuratețe predictivă acceptabile. Cu toate acestea, BNP se poate dovedi a fi util ca marker seric care indică prezența disfuncției diastolice, a insuficienței cardiace diastolice sau a ambelor. Cu toate acestea, peptida natriuretică cerebrală trebuie interpretată în contextele care provoacă fals-pozitiv și fals-negativ. DHF poate fi absentă la pacienții cu o creștere a peptidei natriuretice cerebrale în următoarele circumstanțe: vârstă înaintată, insuficiență renală, fibrilație atrială, boală pulmonară cronică, embolie pulmonară și HVS. Nivelurile BNP sunt adesea mai mari la femei decât la bărbați. DHF poate fi prezent la pacienții cu o peptidă natriuretică cerebrală normală în următoarele circumstanțe: obezitate, după un tratament adecvat al DHF suficient pentru a normaliza presiunile de umplere diastolică. Studiile viitoare vor examina potențialul de diagnostic al altor proteine plasmatice, peptide și microARN.

MĂSURAREA FUNCȚIEI DIASTOLICE LA PACIENȚII CU DHF

Anormalitatea funcțională dominantă la pacienții cu DHF este funcția diastolică anormală. Aceste anomalii funcționale sunt asociate și pot fi legate cauzal de remodelarea structurală camerală, celulară și extracelulară. De fapt, diferențele de remodelare structurală și funcțională au fost utilizate pentru a caracteriza pacienții cu DHF față de cei cu SHF (Tabelul 14-2). Fiecare dintre aceste diferențe este evidențiată în acest capitol.

Măsurătorile funcției diastolice pot fi împărțite în cele care reflectă procesul de relaxare activă și cele care reflectă rigiditatea pasivă. Această diviziune este în anumite privințe arbitrară, deoarece structurile și procesele care modifică relaxarea și recul pot duce, de asemenea, la anomalii măsurabile ale rigidității. Cu toate acestea, această diviziune este pragmatică și oferă o schelă necesară pe care să se dezvolte metode de măsurare. Măsurătorile care reflectă relaxarea activă și rigiditatea pasivă pot fi făcute atât in vivo, folosind clinic

Alterări ale funcției ventriculare: insuficiență cardiacă diastolică

metode aplicabile pentru a examina ventriculul stâng intact sau in vitro, folosind metode experimentale pentru a examina cardiomiocite izolate și mușchi cardiaci izolați. Aceste măsurători in vitro sunt importante deoarece oferă metodele prin care mecanismele de bază de bază responsabile de modificarea funcției diastolice pot fi definite. În acest capitol vor fi discutate atât metodele in vivo, cât și cele in vitro.

Cuantificarea in vivo a funcției diastolice a camerei ventriculului stâng

Relaxare

Diastola cuprinde perioada de timp în care miocardul își pierde capacitatea de a genera forță și de a se scurta și apoi revine la forța și lungimea de repaus. Relaxarea are loc într-o serie de etape consumatoare de energie, începând cu eliberarea calciului din troponina C, detașarea punții încrucișate actină-miozină, fosforilarea fosfolambanului, reticulul sarcoplasmatic, sechestrarea calciului indusă de ATPază de calciu în reticulul sarcoplasmatic, extrudarea lentă a punții de schimb de calciu indusă de sodiu/calciu, ritmul ciclului și extinderea sarcomerului până la lungimea de repaus.23-27 Sursele adecvate de energie și mecanismele de regenerare a acestora trebuie să fie prezente pentru ca acest proces să aibă loc într-un ritm și o măsură suficientă.24-27 Rata și măsura în care se produc aceste procese celulare determină

rata și amploarea relaxării ventriculare active. La nivelul camerei, acest proces are ca rezultat scăderea presiunii VS la un volum constant (relaxare izovolumică), apoi umplerea camerei VS care are loc cu presiuni variabile VS (relaxare auxotonică). Măsurătorile făcute în timpul relaxării auxotonice sunt afectate atât de relaxarea activă, cât și de rigiditatea pasivă.

Relaxare izovolumică

Relaxarea izovolumică poate fi cuantificată prin măsurarea presiunii VS utilizând un cateter micromanometru de înaltă fidelitate și calcularea ratei instantanee de vârf a scăderii presiunii VS, vârful (-)dP/dt și constanta de timp a scăderii presiunii VS izovolumice, t.28-30 Vârful (-)dP/dt este calculat ca prima derivată a presiunii LV. Reflectă un singur eveniment instantaneu care are loc foarte devreme în timpul scăderii presiunii VS. Această valoare nu reflectă doar modificări ale ratei de relaxare izovolumică, dar este și afectată de modificări ale factorilor mecanici, cum ar fi preîncărcare, postîncărcare și ritm cardiac. Constanta de timp de relaxare, t, reflectă cursul de timp al scăderii presiunii VS de la vârf (-)dP/dt la MVO. Tau este în general cuantificat folosind o metodă care presupune că presiunea scade într-un mod monoexponențial. Deoarece presiunea VS este potrivită pentru dezintegrarea monoexponențială, graficul logaritmului natural al presiunii VS în funcție de timp în această perioadă formează o relație liniară (Figura 14-2). t este egal cu panta inversă a acestei relații liniare. Această relație poate fi exprimată matematic ca P = Poe-t/T, unde P este presiunea LV, e este baza logaritmului natural, t este timpul în milisecunde după vârful (-)dP/dt și Po este presiunea în momentul vârfului (-)dP/dt. Când scăderea presiunii izovolumice este încetinită, t este prelungită și valoarea numerică a t crește. Această metodă de calcul a t face trei ipoteze: scăderea presiunii VS este monoexponențială, presiunea în cavitatea VS este egală cu presiunea transmurală și presiunea VS va scădea asimptotic la zero.29 metoda derivată și utilizarea unei analize de regresie neliniară cu trei constante.30 Comparația acestor trei metode nu a demonstrat diferențe semnificative în interpretarea efectelor unei stări patologice asupra măsurătorilor relaxării active.30 t, cum ar fi vârful (-) dP/dt, este influențat de modificările condițiilor de încărcare.31 Prin urmare, niciun indice de relaxare sau auxiliar (iso)volumic nu poate fi considerat Rata de relaxare „intrinsecă”, cu excepția cazului în care condițiile de încărcare (şi alţi modulatori) sunt menținute constante sau cel puțin specificate. O modalitate practică de a depăși această limitare este examinarea indicilor de relaxare pe o gamă de sarcini (Figura 14-3). Postîncărcarea poate fi modificată acut folosind metode mecanice sau farmacologice. Relaxarea anormală este indicată de schimbarea poziției ratei de relaxare față de relația de postsarcină unde t este prelungit la orice stres sistolic echivalent.31 Prin urmare, indicii relaxării active trebuie măsurați în condiții de încărcare echivalente sau cel puțin interpretați în lumina condițiilor de încărcare diferite. O aplicare clinică practică a acestui concept a fost dovedită într-un studiu clinic recent în care o scădere a tensiunii arteriale indusă farmacologic a dus la o îmbunătățire a ratei de relaxare.32

În timp ce relaxarea activă poate fi privită, în sensul cel mai strict, ca un eveniment „diastolic” precoce, momentul declanșării acestui proces depinde, cel puțin parțial, de evenimentele „sistolice”, cum ar fi durata contracției.14 În schimb, timpul de debut al relaxării poate modifica evenimentele sistolice. Prin urmare, rata și amploarea relaxării, pe lângă faptul că sunt dependente de încărcarea ventriculară, depind și de durata sistolei, timpul de debut al relaxării și timpul din timpul sistolei în care sarcina este modificată.14-31-33 Dacă debutul relaxării este întârziat, de exemplu, printr-o creștere a sarcinii la începutul sistolei, aceasta poate prelungi durata sistolei și poate prelungi durata sistolei și poate prelungi activitatea cardiacă în timpul relaxării. În schimb, dacă debutul relaxării are loc mai devreme, de exemplu, din cauza unei creșteri a sarcinii târziu în sistolă, aceasta

poate scurta durata sistolei și poate prescurta relaxarea. Astfel, o interacțiune complexă între evenimentele considerate în mod tradițional a avea loc în timpul „sistolei” poate afecta măsurarea și interpretarea relaxării active.

Recul/Aspirare

Relaxarea normală a VS este rapidă și face ca presiunile diastolice ale VS precoce să scadă spre zero și să ajungă adesea la zero. Gradientul precoce al presiunii transmisibile care rezultă plus eliberarea de energie potențială creată de contracția sistolice creează aspirație sau recul care trage sângele din atriul stâng spre vârful ventriculului stâng. Această forță normală de recul poate fi cuantificată din ecocardiografia color m-mod ca viteza de propagare a fluxului (Vp). La pacienții cu DHF, recul este scăzut deoarece eliberarea energiei potențiale stocate este supusă proprietăților pasive viscoelastice crescute ale inimii în DHF. Ca o consecință, Vp scade, presiunea atrială stângă crește, iar sângele este împins mai degrabă decât tras în ventriculul stâng. În timp ce Vp este redusă și la pacienții cu SHF, mecanismele care stau la baza acestei anomalii sunt destul de diferite. În SHF, contracția este redusă considerabil și, prin urmare, există scăderi marcate ale energiei potențiale stocate în timpul sistolei și o scădere rezultată a forței de recul disponibilă în timpul diastolei.

Relaxare auxotonică

Fazele de umplere auxotonică ale VS ale diastolei pot fi caracterizate utilizând tehnici Doppler-ecocardiografie, radionuclizi, conductanță sau RMN. Deși fiecare tehnică are avantaje și dezavantaje, toate evaluează funcția diastolică prin măsurarea indicilor tranzitorilor de volum în timpul umplerii ventriculare. Ecocardiogramele în modul M pot fi digitizate pentru a furniza date privind dimensiunea VS în funcție de timp (dD/dt) sau grosimea peretelui VS în funcție de timp (dH/dt). Vârful (+)dD/dt (creșterea dimensiunii) și vârful (-)dH/dt (subțierea peretelui) pot fi utilizați ca indici ai unei rate de relaxare auxotonică timpurie. În plus, zona cavității LV din imaginile 2-D poate fi digitizată cadru cu cadru cu o frecvență de eșantionare suficientă pentru a examina zona cavității în funcție de timp (dA/dt). Dacă se efectuează pe tot parcursul umplerii diastolice, pot fi cuantificate atât ratele de umplere precoce, cât și cele tardive. Viteza fluxului de transmisie VS în timpul diastolei poate fi evaluată folosind ecocardiografia Doppler. Această tehnică oferă mijloacele de evaluare a distribuției temporale a umplerii VS, furnizează indici ai ratelor de umplere auxotonică și furnizează indici indirecti ai conformității camerei VS. Viteza de umplere diastolică timpurie (undă E), viteza de umplere diastolică tardivă ca urmare a contracției atriale (undă A), raportul E/A, timpul de decelerare a undei E și durata undei A pot fi utilizate pentru a evalua relaxarea auxotonică. Ventriculografia cu radionuclizi poate fi utilizată pentru a determina relații de timp față de activitate și/sau timp față de volum din care pot fi derivați indici ai vitezei de umplere diastolică. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) poate fi utilizată pentru a măsura vitezele fluxului transmisiv din care pot fi derivați indici ai ratei de umplere diastolică. În plus, etichetarea RMN poate oferi

măsurători ale deformarii miocardice și ale ratei de deformare, precum și ale ratelor de răsucire și derulare. De asemenea, progresele recente în metodele Doppler tisulare și imagistica vitezei de deformare au oferit noi instrumente pentru evaluarea umplerii diastolice și a presiunii de umplere diastolică. Imagistica Doppler tisular (TDI) se bazează pe măsurători ale lungimii și vitezei regionale, care, atunci când sunt normalizate la lungimea inițială, pot fi utilizate pentru a determina deformarea și rata de deformare.

Totuși, la fel ca toți indicii de relaxare, toți indicii auxotonici trebuie interpretați în lumina modificărilor simultane ale sarcinii, atât postîncărcare, cât și sarcină de umplere (sarcină prezentă în timpul umplerii).14-35-30 De exemplu, modelul precis al vitezelor transmisibile diastolice precoce și târzie va depinde de factorii care guvernează presiunile instantanee atriale și ventriculare ale valvei ventriculare și ventriculare înainte de deschiderea și gradientul presiunii mitrale. (sarcina de umplere). Prin urmare, nu este surprinzător faptul că intervențiile sau condițiile patologice care cresc presiunea atrială stângă cresc vitezele timpurii ale fluxului de transmisie, în timp ce intervențiile care reduc presiunea atrială stângă reduc și vitezele de umplere timpurie. Pentru a interpreta corect modificările vitezelor de curgere de transmisie, trebuie luate în considerare modificările concomitente ale sarcinii de umplere. Aceste considerații pot fi acum furnizate de Doppler tisular și Doppler venos pulmonar și viteze în modul m color folosind schema prezentată în Figura 14-0.37.

Rigiditate

Pe lângă relaxarea activă, proprietățile viscoelastice pasive contribuie la procesul care readuce miocardul la forța și lungimea sa de repaus. Aceste proprietăți vâscoelastice pasive depind atât de structurile intracelulare, cât și de cele extracelulare (vezi secțiunea „Mecanisme”). Modificările în rigiditatea camerei ventriculare pot fi evaluate prin examinare

| Aspirația diastolică afectată în DHF și SHF [

Relaxare: Rapid

Presiune timpurie VS: Scăzută LAP: Normal

Propagarea curgerii: Rapidă

Relaxare: Lentă

Presiune timpurie VS: t LAPs: tt

Propagarea debitului: Lentă

Relaxare: Lentă

Presiune timpurie VS: +

TUR: H

Curgerea LV formează vârtejuri Propagarea debitului: Lentă

FIGURA 14-4 Schemă și exemple de viteză de propagare în modul M color care demonstrează modificări ale aspirației diastolice la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice (SHF) versus insuficiență cardiacă diastolică (DHF). VS, ventricular stâng; DP, presiunea diastolică; LAP, presiunea atrială stângă. relația presiune și volum în timpul diastolei. Rigiditatea camerei este determinată atât de rigiditatea miocardului constitutiv și a masei VS, cât și de raportul masă/volum VS. Modificările rigidității miocardice pot fi evaluate prin examinarea relațiilor de stres miocardic, deformare și rata de deformare în timpul diastolei.

Rigiditatea camerei

Rigiditatea camerei poate fi cuantificată prin examinarea relației dintre presiunea VS diastolică și volum. Presiunea diastolică VS poate fi modificată fie printr-o modificare dependentă de volum a rigidității operaționale instantanee, fie printr-o modificare independentă de volum a rigidității totale a camerei (Figura 14-7). Rigiditatea operațională instantanee în orice punct de-a lungul unei curbe date presiune-volum este egală cu panta unei tangente trasate la curba în acel punct (dP/dV) (vezi Figura 14-7). Rigiditatea operațională se modifică pe parcursul umplerii, iar rigiditatea este mai mică la volume mai mici și mai mare la volume mai mari (vezi Figura 14-7 de la punctul a la punctul b, modificarea presiunii diastolice și rigiditatea dependentă de volum). Obținerea datelor suficiente pentru a caracteriza întreaga curbă presiunii diastolice VS versus volum poate fi dificilă folosind metodele disponibile în prezent. Cel puțin, se poate determina un indice de rigiditate operațională finală diastolică prin examinarea raportului dintre presiunea finală diastolică (EDP) și volumul telediastolic (EDV). În anumite circumstanțe, rigiditatea operațională finală diastolică poate reflecta rigiditatea generală a camerei. De exemplu, dacă EDP este crescută cu o EDV normală, rigiditatea operațională finală diastolică (și probabilă rigiditatea generală a camerei) este crescută (Figurile 14-7 și 14-8, așa cum se observă în DHF). Dacă EdP este normală și EDV este crescută, rigiditatea operațională finală diastolică (și probabilă rigiditatea generală a camerei) este scăzută (vezi figurile 14-7 și 14-8, așa cum se observă în SHF). Dacă EDP este crescut și EDV este, de asemenea, crescut, rigiditatea poate fi normală, crescută sau scăzută. În aceasta mai târziu

condiție, măsurarea întregii relații presiune-volum devine esențială în determinarea rigidității generale a camerei. Forma și poziția întregii relații presiune-volum pot fi utilizate pentru a calcula o constantă generală a rigidității camerei (vezi Figura 14-7). Deoarece relația presiunii diastolice-volum este curbilinie și în general exponențială, relația dintre dP/dV și presiune este liniară, panta (Kc) se numește „modul de rigiditate a camerei” (sau „constantă de rigiditate a camerei”) și poate fi utilizată ca o singură valoare numerică pentru a cuantifica rigiditatea totală a camerei. Kc poate fi reprezentat matematic folosind o ecuație monoexponențială: P = P0 eKcV, unde P este presiunea LV, V este volumul LV, P0 este presiunea VS la volumul de echilibru și Kc este constanta de rigiditate a camerei. Când

rigiditatea generală a camerei este crescută, curba presiune-volum se deplasează spre stânga, panta relației dP/dV față de presiune devine mai abruptă și Kc crește (modificare independentă de volum a presiunii și rigidității diastolice). rigiditate. La pacienții cu DHF, o serie de studii recente au arătat că atât rigiditatea generală a camerei diastolice, cât și rigiditatea operativă finală diastolică sunt semnificativ crescute în comparație cu subiecții normali de control.

Relațiile presiunea diastolică versus volum (și stresul vs. efort, descrise mai târziu) pot fi derivate dintr-un singur ciclu cardiac sau din mai multe cicluri cardiace. Folosind un singur ciclu cardiac, trebuie să se obțină coordonatele presiunii versus volum în timpul unei singure diastole - de la deschiderea valvei mitrale până la închiderea valvei mitrale. Folosind mai multe cicluri cardiace, valorile diastolice terminale sunt obținute din ciclurile cardiace în care volumul sau presiunea diastolică finală sunt modificate prin mijloace farmacologice sau mecanice. Pentru a compara cu acuratețe indicii de rigiditate a camerei între stările patologice, acești indici trebuie să fie derivați din date care împărtășesc intervale comune de presiune. Mai exact, intervalul de presiune peste care se calculează rigiditatea trebuie să fie similar în fiecare ventricul stâng.

O multitudine de studii recente au arătat definitiv că rigiditatea camerei VS este crescută la pacienții cu DHF.38-43 La pacienții cu DHF, presiunile diastolice VS sunt crescute la volumele diastolice normale ale VS, curbele presiune-volum diastolică sunt deplasate în sus și spre stânga, iar constantele rigidității camerei sunt crescute (Figura 9). Prin comparație, s-a demonstrat că pacienții cu SHF au curbe de volum ale presiunii diastolice VS care sunt deplasate în jos și la dreapta cu constante scăzute de rigiditate a camerei.

Rigiditatea miocardică

Mușchiul cardiac se comportă ca un material vâscoelastic, dezvoltând o forță de rezistență (stres, e) pe măsură ce lungimea miocardului este crescută (deformare, e) prin umplerea ventriculară. Încordarea este deformarea (lungimea crescută) a mușchiului produsă de aplicarea unei forțe (stresul crescut). Deformarea (e) este în general exprimată ca modificarea procentuală a lungimii (L) față de lungimea netensionată. Folosind deformarea lagrangiană, lungimea netensionată (L0) este egală cu lungimea de echilibru (adică lungimea mușchiului atunci când nu este supus forțelor externe). Rigiditatea miocardică poate fi cuantificată prin examinarea relației dintre stresul miocardic și efortul în timpul diastolei (vezi Figura 14-7). La orice deformare dată, rigiditatea miocardică este egală cu panta (do/de) a unei tangente trase la relația stres-deformare la acea deformare. Deoarece relația stres-deformare este curbilinie și exponențială, relația dintre do/de și stres

FIGURA 14-6 Desen schematic al presiunilor ventricularului stâng (LV) și atriului stâng (LA) în timpul diastolei, vitezei de intrare Doppler transmisiei VS, vitezei Doppler a venei pulmonare și vitezei Doppler a țesutului. IVRT, timp izovolumic de relaxare; dec. timp, e timp de decelerare a undei; E, viteza de umplere timpurie a VS; A, viteza de umplere a VS contribuită de contracția atrială; PV, viteza venei pulmonare sistolice; PVd, viteza venei pulmonare diastolice; PVa, viteza venei pulmonare rezultată din contracția atrială; S', viteza miocardului în timpul sistolei; E>, viteza miocardului în timpul umplerii precoce; A'., viteza miocardului în timpul umplerii produsă de contracția atrială.

CH14

0) (/)

0)

0) CO

0)

.2

.2

"merge

Un volum diastolic

FIGURA 14-7 Desen schematic al relației presiunii diastolice VS versus volum care arată metodele utilizate pentru a cuantifica rigiditatea camerei; Kc este constanta de rigiditate a camerei (A și B). Desen schematic al relației stresului diastolic miocardic versus deformare care arată metodele utilizate pentru cuantificarea rigidității miocardice; Km este constanta rigidității miocardice (C și D).

SISTOL NORMAL DIASTOLIC

FIGURA 14-8 Bucle schematice presiune-volum care contrastează insuficiența cardiacă diastolică (C) cu insuficiența cardiacă sistolica (A) și normală (B). Liniile întrerupte reprezintă elastanța terminal-sistolică. Liniile punctate reprezintă rigiditatea diastolică (sau distensibilitatea).

FIGURA 14-9 Datele privind presiunea diastolică versus volum de la subiecții normali de control, pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică (SHF) și insuficiență cardiacă diastolică (DHF). Rigiditatea camerei VS a crescut la DHF și a scăzut la pacienții cu SHF.

este liniară și panta acestei relații, Km, este modulul rigidității miocardice (sau constantă a rigidității miocardice). Când rigiditatea miocardică este crescută, relația stres-deformare se deplasează spre stânga, astfel încât pentru orice modificare dată a lungimii miocardice (deformare), există o creștere mai mare a forței (stresul peretelui) care se dezvoltă pentru a rezista acestei deformari. În plus, panta relației do/de versus stres devine mai abruptă și Km crește atunci când rigiditatea miocardică este crescută. Km poate fi reprezentat matematic folosind o ecuație monoexponențială: o = o0 (eKmE), o = efortul peretelui VS, e = deformarea, 00 este solicitarea la deformare zero și Km este constanta rigidității elastice.30-31 Comparația rigidității miocardice folosind

aceste metode sunt adecvate numai atunci când calculele sunt făcute pe domenii comune ale tensiunii peretelui LV.

Cuantificarea in vitro a funcției diastolice

Relaxare

Procesul de relaxare poate fi măsurat in vitro în țesut muscular izolat sau cardiomiocite izolate. Declinul forței izometrice și ratele de alungire izotonică pot fi măsurate într-un mușchi izolat. În contrast, doar rata de alungire izotonică poate fi evaluată într-un cardiomiocit izolat.52'50 Cu toate acestea, trebuie remarcat că acești indici in vitro de relaxare activă, ca și indicii in vivo, trebuie interpretați în lumina modificărilor simultane ale sarcinii. De exemplu, rata de alungire izotonică a cardiomiocitelor poate fi scăzută prin două mecanisme posibile: (1) o scădere a forței de restabilire sau (2) inactivare anormală a miocardului (Figura 14-10). Forțele de restabilire sunt create în timpul contracției când energia potențială este stocată prin deformare în structurile celulare. Această energie potențială se transformă în energie cinetică în timpul diastolei și acționează pentru a restabili cardiomiocitul în repaus sau în lungime. Modificările inactivarii miocardice modifică rata de alungire independent de modificările concomitente ale forței de restabilire. Studiile au arătat că examinarea relației dintre viteza de relaxare și gradul de scurtare (vezi Figura 14-10) oferă o metodă analitică pentru a face distincția între acești doi factori.54-50

Dacă un anumit proces patologic determină modificarea vitezei de relaxare de-a lungul unei relații comune între viteza de relaxare și gradul de scurtare (vezi panoul A, Figura 14-10, de la punctul A la punctul B), aceasta indică faptul că aceste modificări au fost cauzate de modificări ale forțelor de restabilire care au apărut concomitent cu modificări ale funcției sistolice. În schimb, dacă un proces patologic determină modificarea vitezei de relaxare de-a lungul unei relații distinct diferite (vezi panoul A, Figura 14-8, de la punctul A la punctul C), acest lucru ar indica că au existat modificări ale ratei de inactivare a miocardului. Două intervenții (hipotermie și izoproterenol) cunoscute că produc modificări primare în inactivarea miocardică au fost examinate în cardiomiocite normale54-50 (vezi Figura 14-8, panoul B). În timpul hipotermiei, panta relației dintre viteza de relaxare și gradul de scurtare a scăzut astfel încât, pentru orice grad de scurtare dat, viteza de relaxare a fost mai

mică la 30°C decât la 37°C. măsura în care relația este sensibilă și dependentă de modificările ratei de inactivare a miocardului. Această metodă analitică poate fi aplicată preparatelor izolate de cardiomiocite și mușchi.

Rigiditate vâscoelastică

Un număr de modele mecanice și de bioinginerie și modele experimentale au fost utilizate pentru a descrie proprietățile viscoelastice ale materialului constitutiv ale țesutului miocardic și ale cardiomiocitelor.57-59 O astfel de metodă, aplicabilă atât mușchiului cardiac izolat, cât și cardiomiocitelor constă dintr-un model cu două elemente compus dintr-un arc neliniar în paralel cu un amortizor vâscos neliniar. Din punct de vedere conceptual, arcul elastic pasiv constă din structuri sau procese care rezistă la deformare într-o manieră independentă de timp (adică rezistă la deformare în aceeași măsură, indiferent de viteza de deformare). Amortizorul vâscos constă din structuri sau procese care rezistă la întindere într-o manieră dependentă de timp (adică rezistă la deformare într-o măsură mai mare atunci când viteza de deformare este crescută). Deși acest tip de analiză este dificil de efectuat in vivo, se poate face și in vitro. Există o serie de motive importante pentru a examina rigiditatea elastică și amortizarea vâscoasă, separat și independent. Acest tip de analiză poate oferi indicii despre ce mecanism specific celular sau extracelular este modificat de o anumită stare patologică și care mecanism specific duce la modificări ale funcției diastolice.

Pentru a calcula rigiditatea elastică (|3) și constantele de amortizare vâscoasă (q), măsurătorile tensiunii musculare sau cardiomiocitelor, deformarii și vitezei de deformare sunt obținute folosind întinderi cu viteză variabilă uniaxiale (Figura 14-11). Aceste date pot fi potrivite printr-o ecuație constitutivă pentru un biomaterial compozit vâscoelastic neliniar, unde o(ee') = (Ael'lE + B) + (C - DenE'), iar A, B, C și D sunt constante de ajustare a curbei. Constanta de rigiditate elastică este evaluată utilizând cea mai lentă întindere uniaxială. În aceste condiții, viteza de deformare se aproximează la zero, a doua porțiune a ecuației ecuației (C - DenE') devine constantă, tensiunea devine o funcție numai a deformarii și |3 poate fi determinat. Când rigiditatea elastică este crescută, relația o versus e se deplasează în sus și la stânga și |3 crește (vezi Figura 14-11). The

Constanta de amortizare vâscoasă este evaluată utilizând toate cele patru întinderi de viteză variabilă uniaxiale. Din aceste întinderi, relația dintre stres și rata de deformare este definită la deformare constantă. La orice deformare constantă selectată, relația dintre stres și rata de deformare este curbilinie. În aceste condiții experimentale, deformarea este constantă, prima porțiune a ecuației (Ae?E + B) devine constantă, iar stresul devine o funcție numai a vitezei de deformare. Prin urmare, datele de tensiune versus rata de deformare pot fi potrivite ecuației și q determinat. Când amortizarea vâscoasă este crescută, relația o versus e' se schimbă în sus și q crește (vezi Figura 14-9).

Studii recente au fost efectuate la pacienți cu DHF la care cardiomiocitele au fost izolate din biopsiile miocardice și s-au măsurat proprietățile de rigiditate a cardiomiocitelor. Aceste studii au arătat că rigiditatea miocardică și cardiomiocitele sunt crescute la pacienții cu DHF.47-51

MĂSURAREA PROPRIETĂȚILOR SISTOLICE LA PACIENȚII CU DHF

Există un consens în curs de dezvoltare că cele mai importante anomalii funcționale la pacienții cu DHF sunt anomaliile dominante ale funcției diastolice. Cu toate acestea, au fost ridicate întrebări cu privire la anomaliile concomitente ale funcției sistolice și rigiditatea arterială. Pentru a determina dacă și în ce măsură pacienții cu DHF au anomalii în proprietățile sistolice ale ventriculului stâng, au fost examinați indici independenți de încărcare și remodelare într-un studiu al lui Baicu și colab. Au fost propuși mulți astfel de indici, dar nu există un indice unic, aplicabil universal, al proprietăților sistolice, care să fie independent de sarcină și remodelare (vezi și capitolul 13).00-01 S-a emis ipoteza că, dacă sunt măsurați mai mulți indici și dacă rezultatele sunt în general acord și analizate în ansamblu, ar trebui să fie posibil să se determine dacă pacienții cu DHF au proprietăți semnificative ale sistoliculei ventriculare stângi. În consecință, o evaluare completă a comportamentului contractil al ventriculului a necesitat măsurarea indicilor combinați care reflectă performanța sistolica, funcția și contractilitatea VS și funcția globală și regională au fost examinate într-un grup de pacienți cu DHF.00

Performanța ventriculară este un termen folosit pentru a descrie capacitatea de pompare a ventriculului stâng. Performanța ventriculului ca pompă poate fi evaluată prin măsurarea presiunii dezvoltate de ventricul, a volumului de impuls ejectat de ventricul sau, de preferință, a activității de impuls generat de ventricul. Lucrarea accidentului vascular cerebral poate fi determinată invaziv în laboratorul de cateterism sau estimată neinvaziv cu ajutorul volumului stroke măsurat ecocardiografic înmulțit cu presiunea arterială medie. O limitare a metodei neinvazive este că presiunea totală (de exemplu, presiunea sistolica de vârf) mai degrabă decât presiunea dezvoltată (adică, presiunea sistolica VS minus presiunea diastolică) este adesea utilizată; aceasta are ca rezultat o supraestimare a muncii efectuate de ventricul. Astfel, lucrul vascular cerebral calculat ca produs al presiunii dezvoltate și al volumului vascular cerebral creditează ventriculul pentru presiunea și munca de scurtare într-un singur indice integrat. Până în prezent, studiile au arătat că pacienții cu

DHF au o activitate normală de accident vascular cerebral în comparație cu subiecții normali de control (Figura 14-12).00

O curbă clasică a funcției ventriculare poate fi construită prin reprezentarea coordonatelor de performanță (de exemplu, munca vasculară cerebrală) în raport cu un indice de preîncărcare (de exemplu, presiunea finală diastolică sau volumul). Când contractilitatea este crescută, relația de lucru a cursei versus preîncărcare este deplasată în sus, iar când contractilitatea este scăzută, relația este deplasată în jos. O familie de astfel de curbe ale funcției ventriculare creditează ventriculul pentru dezvoltarea presiunii și ejecție și, mai important, încorporează sarcina și contractilitatea. Astfel, graficele de lucru cu AVC în

funcție de preîncărcare permit construirea unei curbe a funcției ventriculare Frank-Starling sau a unei relații de lucru cu AVC recrutabil de preîncărcare.00 Până în prezent, studiile au arătat că pacienții cu DHF au o muncă normală de AVC versus preîncărcare și preîncărcare normală de lucru cu AVC recrutabil în comparație cu subiecții normali de control (vezi Figura 14-12).

Termenul de contractilitate ventriculară se referă la starea contractilă sau inotropă a întregului ventricul. Indicii de contractilitate ventriculară au fost împărțiți în mod convențional în indici de fază izovolumică (de exemplu, dP/dt pozitiv de vârf), indici de fază de ejecție (de exemplu, stresul peretelui sistolic versus scurtarea endocardică) și indici determinați la sfârșitul ejecției (de exemplu, elastanța finală sistolică). Conceptul de contractilitate ventriculară este similar cu cel de contractilitate miocardică, dar toți indicii de contractilitate ventriculară sunt indisolubil legați și influențați de condițiile de încărcare și remodelarea ventriculară. Numai dacă condițiile de încărcare și remodelarea ventriculară sunt luate în considerare sau încorporate în analiză, acești parametri de „funcție" pot reflecta modificări ale „contractilității" ventriculare. De exemplu, vârful dP/dt pozitiv poate fi modificat printr-o modificare acută a preîncărcării, dar influența modificărilor geometrice cronice și a remodelării asupra dP/dt nu este bine definită. În schimb, elasticitatea sistolică nu este afectată de modificările acute ale preîncărcării (este determinată de modificarea sarcinii); cu toate acestea, elasticitatea sistolică este afectată de modificările cronice ale volumului și masei VS. Din acest motiv, indicii de elasticitate terminal-sistolice ar trebui normalizați pentru raportul masă/volum VS. Până în prezent, studiile au arătat că pacienții cu DHF au dP/dt normal, scurtarea fracțională endocardică versus relația de stres sistolic mediu și elasticitate final-sistolică corectată masa/volum normal în comparație cu subiecții de control normali (vezi Figura 14-12).00

În rezumat, fiecare indice al performanței sistolice, funcției și contractilității VS examinat până în prezent a fost normal la pacienții cu DHF în comparație cu martorii normali.

Unele studii au arătat că rigiditatea arterială estimată ca Ea este crescută la pacienții cu DHF comparativ cu martorii; cu toate acestea, indicele de cuplare arterial-ventricular, raportul Ea/Ees, nu a fost diferit la pacienții cu DHF decât la martori. În plus, atunci când pacienții cu HVS indusă de hipertensiune, dar fără DHF au fost comparați cu pacienții cu HVS și DHF hipertensivi, nu au existat diferențe în rigiditatea arterială.00-42

Pacienții cu DHF pot avea unele anomalii detectabile ale proprietăților sistolice VS, în ciuda prezenței unei fracții de ejecție normale.02-08 S-a sugerat că acestea

224 anomalii ale proprietăților sistolice VS constituie un mecanism fiziopatologic important pentru apariția insuficienței cardiace I la acești pacienți. Această noțiune se bazează pe studii care au examinat amploarea și viteza scurtării axului lung al VS, viteza sistolică inelară mitrală, deformarea miocardică și rata de deformare. Cu toate acestea, este probabil ca aceste măsurători, precum CH14 toți indicii funcției sistolice

VS, să fie afectați de modificări ale condițiilor de încărcare și geometrie VS și modificări ale contractilității. În plus, este posibil, dacă nu probabil, ca unii dintre acești indici ai funcției sistolice VS să reflecte modificări ale remodelării ventriculare independente de modificările contractilității69-71. Prin urmare, concluzionăm că anomalia funcțională dominantă la pacienții cu DHF este funcția diastolică anormală. Aceste modificări ale funcției diastolice împreună cu modificările concomitente ale ventriculului stâng, ale cardiomiocitelor și ale structurii matricei extracelulare (vezi discuția ulterioară) formează substratul din care pacienții dezvoltă DHF.

MODIFICĂRI STRUCTURALE LA PACIENȚI

CU DHF

Inimile pacienților cu insuficiență cardiacă sistolică diferă dramatic de cele ale pacienților cu insuficiență cardiacă diastolică în ceea ce privește atât caracteristicile anatomice macroscopice, cât și cele microscopice (Figurile 14-13 și 14-14). Aceste diferențe anatomice tind să paralele cu diferențele fiziologice și funcționale ale insuficienței cardiace sistolice și diastolice72-78 (vezi Tabelul 14-2). Pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică prezintă, în general, un model concentric de remodelare a VS și proces hipertrofic care se caracterizează printr-un volum final diastolic normal sau aproape normal, grosime crescută a peretelui și raport mare dintre masă și volum, cu un raport mare dintre grosimea peretelui și raza camerei. În schimb, pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică prezintă un model de remodelare excentrică cu o creștere a volumului diastolic final, o creștere mică a grosimii peretelui și o scădere substanțială a raportului dintre masă și volum și grosime și rază. Diferențele dramatice menționate mai sus în morfologia și geometria organelor sunt paralele cu diferențele anatomice la nivel microscopic. După cum se arată în Figura 14-14, în insuficiența cardiacă diastolică, cardiomiocitul prezintă un diametru crescut și există o creștere a cantității de colagen cu o creștere corespunzătoare a lățimii și continuității componentelor fibrilare ale matricei extracelulare.72-78 În schimb, în insuficiența cardiacă sistolică, cardiomiocitele sunt alungite și sunt degradate și fibrilare. colagen.72-78

MECANISME CE PROVOCĂ DISFUNCȚIE DIASTOLĂ

Din punct de vedere conceptual, mecanismele care provoacă anomalii ale funcției diastolice care duc la dezvoltarea insuficienței cardiace diastolice pot fi împărțite în factori intrinseci miocardului însuși (miocardic) și factori extrinseci miocardului (extramiocardic) (Caseta 14-1). Factorii miocardici pot fi împărțiți în structuri și procese în interiorul celulei musculare cardiace (cardiomiocitul), în cadrul matricei extracelulare (ECM) care înconjoară celula musculară cardiacă și cei care activează producția autocrină sau paracrină de neurohormoni.

Anomaliile funcției diastolice pot fi cauzate de modificări ale mecanismelor extramiocardice, cum ar fi modificări acute în (1) condițiile de încărcare hemodinamică, inclusiv o creștere a postsarcinii cauzată de hipertensiune arterială și (2) eterogenitate, fie asincronie, fie asinergie, cauzată de boala coronariană. În plus, modificările cronice ale

acestor factori extramiocardici pot duce la modificări ale factorilor miocardici discutați în continuare.

Cardiomiocit

Homeostazia calciului (vezi și capitolul 3)

Disfuncția diastolică poate fi cauzată de mecanisme care sunt intrinseci celulelor musculare cardiace în sine. Acestea includ modificări ale homeostaziei calciului cauzate de (1) anomalii ale canalelor sarcolemale responsabile de extrudarea pe termen scurt și lung a calciului din citosol, cum ar fi schimbătorul de calciu de sodiu și pompa de calciu; (2) recaptarea anormală a calciului din reticulul sarcoplasmatic (SR Ca++) cauzată de o scădere a ATPazei SR Ca++; și (3) modificări ale stării de fosforilare a proteinelor care modifică funcția SR Ca++ ATPazei, cum ar fi fosfolamban, calmodulină și calsequestrin (Figura 14-15). Modificările în oricare dintre aceste procese pot duce la creșterea concentrației de calciu citosol diastolic, prelungirea tranzitoriului de calciu și scăderea diastolică întârziată și încetinită a concentrației de calciu citosolic (vezi Figura 14-15). S-a demonstrat că aceste modificări apar în bolile cardiace și provoacă anomalii atât în relaxarea activă, cât și în rigiditatea pasivă.23 Studiile asupra miocardului patologic, cum ar fi hipertrofia de supraîncărcare a presiunii sau cardiomiopatia dilatată, au arătat că modificările homeostaziei calciului pot încetini rata de relaxare a miocardului și a cardiomiocitelor și pot crește rigiditatea vâscoelastică a reziduală57. Ciclul încrucișat al actinei miozinei diastolice și activarea diastolică persistentă care poate rezista la declinul și prelungirea forței.

Miofilamente (vezi și capitolul 3)

Proteinele contractile miofilamentare constau din miozină cu filament gros și proteine actină din filament subțire. Legat de actină sunt un complex de proteine reglatoare, care includ tropomiozina și troponina-T, C și I. În timpul relaxării, hidroliza ATP este necesară pentru detașarea miozinei de actină, disocierea calciului de Tn-C și sechestrarea activă a calciului de către reticulul sarcoplasmatic (Figura 14-16). Modificarea oricăruia dintre aceste etape, proteinele miofilamentului implicate în aceste etape sau ATPaza care le catalizează pot altera funcția diastolică.23-27 În starea relaxată, în absența calciului, miozina nu se poate lega de actină deoarece locul de legare este ocupat de troponina-I. În timpul contracției, când calciul și ATP devin disponibile, calciul este legat de Tn-C, are loc o schimbare conformațională a acestui complex proteic, Tn-I se disociază de actină, tropomiozina se deplasează spre mijlocul filamentului de actină și miozina se poate lega de actină. Miozin ATPaza catalizează hidroliza ATP, provocând o schimbare conformațională a punții transversale și contracție a actinei miozinei. În timpul relaxării, este necesară hidroliza suplimentară a ATP pentru detașarea miozinei de actină, disocierea calciului de Tn-C și sechestrarea activă a calciului de către reticulul sarcoplasmatic. Modificarea oricăruia dintre acești pași sau a proteinelor implicate poate altera funcția diastolică.

Energetică (vezi și capitolul 7)

Relaxarea este un proces consumator de energie. Factorii energetici necesari pentru menținerea funcției diastolice normale includ cerința ca concentrația produșilor hidrolizei ATP (adenozin difosfat, ADP și fosfat anorganic, Pi) să rămână scăzută și să producă raportul ADP/ATP relativ corespunzător.24-27 Disfuncția diastolică va apărea dacă concentrația absolută de ADP sau Pi crește sau dacă raportul relativ ADP/ATP crește. Anomaliile acestor factori energetici pot fi cauzate de o capacitate limitată de a recicla ADP la ATP din cauza scăderii fosfocreatinei (PCr). Aceste tipuri de anomalii energetice au fost găsite în condiții patologice clinice de suprasolicitare de presiune și ischemie/reperfuzie în care funcția diastolică este clar anormală.24-27.

Insuficiență cardiacă
sistolică

Normal

Insuficiență cardiacă diastolică

Alterări ale funcției ventriculare: insuficiență cardiacă diastolică

FIGURA 14-13 Exemple de autopsie și imagini ecocardiografice în secțiune transversală cu axa scurtă a VS la subiecții normali de control, pacienți cu insuficiență cardiacă sistolica (SHF) și insuficiență cardiacă diastolică (DHF). Pacienții cu SHF se caracterizează prin remodelare excentrică cu volum crescut al VS, masă VS crescută și un raport masă/volum scăzut. Pacienții cu DHF se caracterizează prin remodelare concentrică cu masă VS crescută, nicio modificare a volumului VS și un raport masă/volum crescut.

FIGURA 14-14 Exemple de modificări ale cardiomiocitelor și ale matricei extracelulare (ECM) în insuficiența cardiacă sistolică (SHF) și insuficiența cardiacă diastolică (DHF) comparativ cu normal. DHF are un diametru crescut al cardiomiocitelor, o modificare mică sau deloc a lungimii și colagenul fibrilar ECM crescut semnificativ. SHF are o lungime crescută a cardiomiocitelor, o schimbare mică sau deloc a diametrului și colagenul fibrilar ECM perturbat.

CASETA 14—1 Insuficiență cardiacă diastolică: mecanisme

Extramiocardic

Sarcina hemodinamică: sarcină diastolică precoce, postsarcină

Eterogenitate

Pericard

Miocardic

Cardiomiocit

Homeostazia calciului

Concentrația de calciu

Funcția de transport a calciului din reticulul sarcolemal și sarcoplasmatic

Proteine modificatoare (fosfolamban, calmodulină, calsequestrin)

Miofilamente

Legarea troponinei-C de calciu

Fosforilarea troponinei-I

Sensibilitatea miofilamentului la calciu

Raportul ATPazei lanțului greu a/P-miozină

Energetică

Raportul ADP/ATP

Concentrația de ADP și Pi

Citoscheletul

Microtubuli

Filamente intermediare (desmin)

Microfilamente (actină)

Scheletul endosarcomeric (titin, nebulină)

Matricea extracelulară

Homeostazia colagenului fibrilar

Proteinele membranei bazale

Proteoglicani

MMP/TIMP

Activarea neurohormonală

Renină-angiotensină-aldosteron

Sistemul nervos simpatic

Endotelina

Oxid de azot

Peptide natriuretice

Abrevieri: ATP, adenozin trifosfat; ADP, adenozin difosfat;

Pi, fosfat anorganic; MMP, metaloproteinaza matricei; TIMP, inhibitor tisular al metaloproteinazei matriceale.

Citoscheletul

Citoscheletul cardiomiocitelor este compus din microtubuli, filamente intermediare (desmin), microfilamente (actină) și proteine endosarcomere (titină, nebulină, a-actinină, miomesină, proteină M). s-a demonstrat că modifică relaxarea și rigiditatea vâscoelastică (Figura 14-17). În timpul contracției, energia potențială este câștigată atunci când titina este comprimată și în timpul diastolei, titina acționează ca arcuri vâscoelastice, cheltuiește această energie potențială stocată și oferă o forță de retragere pentru a restabili miocardul la lungimea de repaus. În cardiomiopatia dilatată experimentală în stadiu terminal, s-a demonstrat că izoformele și distribuția titinei se modifică într-un mod care conferă o creștere a rigidității.82 De asemenea, s-a demonstrat că o creștere a densității și distribuției microtubulilor în unele forme de supraîncărcare a presiunii acționează ca o sarcină vâscoasă și mărește vâscoelatul miocardic și cardiomiocitar. funcția este reversibilă atunci când microtubulii sunt depolimerizați acut de agenți chimici sau fizici.57-59,80

Matricea extracelulară (vezi și capitolul 5)

Modificările în structurile din matricea extracelulară (ECM) pot afecta, de asemenea, funcția diastolică. ECM miocardică este compusă din trei constituenți importanți: (1) proteine fibrilare, cum ar fi colagenul de tip I, colagenul de tip III și elastina; (2) proteoglicani; şi (3) proteine ale membranei bazale, cum ar fi colagenul de tip IV, laminina și fibronectina. S-a emis ipoteza că cea mai importantă componentă din ECM care contribuie la dezvoltarea insuficienței cardiace diastolice este colagenul fibrilar.84-88 În cadrul ECM miocardică, colagenul fibrilar există într-o distribuție geometrică 3D complexă. Această distribuție este împărțită în trei straturi: (1) colagen endomisial, care înconjoară și conectează cardiomiocitele individuale; (2) colagenul perimisial, care înconjoară și conectează mănunchiuri de cardiomiocite; și (3) colagenul epimizial, care formează stratul cel mai exterior (Figura 14-18). Deoarece aceste proteine fibrilare înconjoară și învăluie indivizi și grupuri de cardiomiocite, s-a emis ipoteza că, în miocardul normal, ele conectează cardiomiocitele în structurile fasciculare, își coordonează activitatea mecanică, transmit și transduc aportul mecanic și poate neuroumoral, protejează împotriva și limitează întinderea cardiomiocitelor și coordonează și recrutează preîncărcarea muncii. Dovezile care sugerează că modificările colagenului fibrilar ECM joacă un rol important în dezvoltarea disfuncției diastolice și a insuficienței cardiace diastolice urmează trei linii de dovezi. În primul rând, procesele bolii care modifică funcția diastolică modifică, de asemenea, colagenul fibrilar ECM, în special în ceea ce privește cantitatea, geometria, distribuția, gradul de reticulare și raportul dintre colagenul de tip I și colagenul de tip III. În al doilea rând, tratamentul acestor procese bolii, care are succes în corectarea funcției diastolice, este asociat cu normalizarea colagenului fibrilar. În cele din urmă, experimentele în care se realizează o alterare cronică a metabolismului colagenului au ca rezultat o alterare a funcției diastolice.89-94 Rolul jucat de alte proteine fibrilare, proteinele membranei bazale și proteoglicanii rămâne în mare măsură neexplorat.

Controlul reglator al homeostaziei colagenului are o serie de determinanți majori: reglarea transcripțională a biosintezei procolagenului prin factori fizici, neurohormonali și de creștere; procesarea postsintetică a procolagenului influențată de proteine și peptide matricelulare și extracelulare; reglare post-translațională, inclusiv reticulare a colagenului; și degradarea colagenului fibrilar influențată de metaloproteinazele matriceale (MMP) și inhibitorii lor de țesut endogene (TIMP) (Figura 14-19). Sinteza colagenului este alterată de încărcare, inclusiv preîncărcare și postîncărcare; activarea neuroumorală, inclusiv sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) și sistemul nervos simpatic; și factori de creștere. Degradarea colagenului este sub controlul enzimelor proteolitice, inclusiv o familie de enzime dependente de zinc – metaloproteinazele matriceale (MMP).95-97. Echilibrul dintre sinteza, procesare, modificarea posttranslațională și degradare are ca rezultat conținutul total de colagen fibrilar prezent într-o stare patologică dată. S-a demonstrat că schimbările în fiecare dintre acești determinanți și procesele lor de reglare modifică funcția diastolică și conduc la dezvoltarea insuficienței cardiace diastolice.

Biosinteza colagenului fibrilar începe în reticulul endoplasmatic fibroblastic cu sinteza proteinelor monomerice cu lanț a procolagen.98,99 Acești monomeri suferă hidroxilare, glicozilare și formare de legături disulfură pentru a forma structura elicoială triplă a unei molecule de procolagen. După sinteză, o moleculă de procolagen este secretată în spațiul extracelular, unde trebuie să treacă printr-o serie de etape de procesare postsintetică secvențială foarte ordonate, sensibile la timp și sensibile la locație, pentru a deveni o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulata matură.

Odată secretată în spațiul extracelular, procesarea postsintetică a procolagenului poate avea două rezultate majore: (1) procesarea ordonată a procolagenului în spațiul extracelular, care favorizează formarea sau încorporarea într-o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulat matur sau (2) asocierea procolagenului cu receptorii de suprafață celulară, ceea ce duce la

t-tubul

Sodiu/calciu Membrana plasmatica Pompa pompa de calciu cu schimbator de sodiu

Extracelular

Membrana plasmatica

Intracelular

Reticulul sarcoplasmatic

Rețeaua sarcotubulară

Calciu-

eliberare

Canalul de calciu al
membranei
plasmatice

canal (proteina „piciorului”)

Pompa de calciu pentru reticulul sarcoplasmatic

Z-line troponina C subțire

filament

Filament gros

Alterări ale funcției ventriculare: insuficiență cardiacă diastolică

FIGURA 14-15 Panoul din stânga — Exemple de tranzitorii de calciu normale (linie continuă) și anormale (linie întreruptă) (sus) și contracții cardiomiocite (jos). Calciul tranzitoriu este prelungit, degradarea calciului este încetinită, rata de alungire a cardiomiocitelor este încetinită la un cardiomiocit cu anomalii în homeostazia calciului. Panoul din dreapta - Desen schematic care arată etapele implicate în homeostazia calciului în timpul diastolei. Calciul este eliberat din miofilamente (A), sechestrat în reticulul sarcoplasmatic (B), iar calciul este extrudat în spațiul extracelular (C). Modificările oricăruia dintre acești pași, sau proteinele care le provoacă, pot duce la anomalii afișate în panoul din stânga și anomalii în relaxare și rigiditate.

FIGURA 14-16 Schema proteinelor miofilamentului în timpul contracției și relaxării. Tn, troponina; ATP, adenozin trifosfat; ADP, adenozin difosfat; Ca2+, calciu. Modificările în structura sau funcția oricăreia dintre aceste proteine de miofilament pot duce la anomalii ale relaxării și rigidității.

TITIN: Al treilea miofilament

Segment de bandă I Segment de bandă A

(extensibil) (inextensibil)

țesătură perimisial v-

Miofibrila

Șuvițe

Capilar

Struts

Tendon

FIGURA 14-18 Schema distribuției colagenului fibrilar în matricea extracelulară miocardică.

Țesătură endomisial

Struturi endomiziale
celulă la celulă

Țesătură perimisial

Tendonul perimisial

Șuvițe perimisiale mănunchiului
muscular
-la-muschi

FIGURA 14-19 Schema determinanților compoziției și structurii matricei extracelulare (ECM). Procesele patologice precum hipertensiunea (HTN), diabetul (DM) și boala coronariană (CAD) acționează asupra fibroblastului miocardic pentru a modifica ratele de sinteză, procesare, modificare post-translațională și degradare.

degradarea procolagenului înainte de încorporarea într-o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulată matură și/sau procesarea dezordonată prematură a procolagenului asociată cu suprafața celulei, care nu promovează formarea sau încorporarea într-o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulată matură. Pentru a forma o fibrilă de colagen matură, procolagenul este procesat de determinanți extracelulari. Propeptida C-terminală a procolagenului trebuie să fie scindată de BMP-1 (proteina morfogenetică osoasă sau receptorii toloizi înrudiți). Activitatea BMP-1 este intensificată de PCPE-1 (procolagen C-proteinaze enhancer 1) și 2. Propeptida N-terminală a procolagenului este scindată de ADAMTS-2 (un domeniu asemănător dezintegrinei și metaloproteinazei cu un motiv de tip trombospondină). Moleculele de colagen rezultate sunt apoi reticulate în fibrile mature de colagen. Legăturile intermoleculare covalente sunt catalizate de enzimele lisil oxidază și hidroxilizil oxidază. Această procesare a procolagenului este foarte ordonată și pare a fi cea mai eficientă în ceea ce privește formarea sau încorporarea într-o fibrilă de colagen structural insolubil, reticulat, matur atunci când are loc în spațiul extracelular. Factorii care scad asocierea procolagenului cu suprafața celulei cresc încorporarea colagenului în fibrilele mature de colagen. Procesul de procesare a procolagenului poate fi influențat de proteinele „matricelulare"; SPARC este un exemplu.98-99 SPARC este o proteină de legare a procolagenului cu activitate contraadezivă, despre care se presupune că coordonează procesarea procolagenului și facilitează asamblarea și formarea fibrilelor de colagen. Studiile lui Bradshaw și colab. au arătat că atunci când SPARC se leagă de procolagenul nou secretat în țesuturile miocardice și fibroblastele VS, însoțește molecula de procolagen prin procesare în spațiul extracelular și limitează legarea procolagenului de receptorii de suprafață celulară, cum ar fi integrina a1p1 transmembranară. etapele de procesare și previne degradarea prematură a procolagenului sau procesarea necorespunzătoare. Procesarea procolagenului pentru a forma o fibrilă de colagen structurală insolubilă reticulat matur nu necesită absolut SPARC, dar SPARC îmbunătățește și facilitează acest proces. În studiile modelelor animale de supraîncărcare a presiunii, s-a dovedit că modificările în proteine și peptide matricelulare și extracelulare sunt un mecanism care contribuie la dezvoltarea disfuncției diastolice care stă la baza sindromului clinic al DHF.

Structura și compoziția colagenului miocardic pot fi, de asemenea, modificate prin modificări ale modificării posttranslaționale (PTM).100-105 Colagenul poate fi reticulat enzimatic prin lizil oxidaza care acționează la scurt timp după sinteza fibrei de colagen. În plus, și potențial mai important pentru modificările observate în DHF, colagenul poate suferi, de asemenea, reticulare nonenzimatică care începe cu formarea de produse finale de glicație avansată (AGE). Colagenul modificat cu AGE formează legături încrucișate neenzimatice care modifică proprietățile fizice ale colagenului, făcând colagenul mai

rezistent la degradare și crescând conținutul de colagen. Fibroblastele miocardice exprimă receptorii de suprafață celulară pentru proteinele modificate cu AGE (cum ar fi RAGE, receptor pentru proteinele modificate în funcție de vârstă). RAGE leagă proteinele modificate cu AGE și începe un proces de transducție a semnalului care poate duce la o creștere a proteinelor și peptidelor bioactive care pot crește sinteza colagenului, scădea degradarea și crește numărul de RAGE-uri prezente.107-113 Interacțiunea AGE/RAGE miocardică poate contribui la dezvoltarea disfuncției diastolice și a DHF. În prezent, se desfășoară atât experimente clinice, cât și pe animale care vor testa ipoteza că în DHF există un număr crescut de proteine modificate cu AGE și o interacțiune crescută cu RAGE, care împreună joacă un rol cauzal în dezvoltarea disfuncției diastolice și a DHF.

Degradarea colagenului este influențată de proteazele interstițiale dependente de zinc, MMP. MMP-urile sunt în general grupate în clase în funcție de activitatea lor enzimatică și de proteinele și structurile asupra cărora acţionează. Activitatea MMP-urilor este reglată de TIMP.106 TIMP-urile se leagă de MMP sau proMMP activat într-un raport molar stoechiometric 1:1 și, prin urmare, formează un sistem endogen important pentru reglarea activității MMP in vivo. Modificările nivelurilor MMP și TIMP pot fi măsurate în probele de țesut miocardic și plasmă. Atât tehnicile tisulare, cât și cele cu plasmă au fost aplicate modelelor animale de POH și pacienților cu dovezi clinice de POH. Datele sugerează că modificările stoichiometriei și expresiei MMP/TIMP joacă un rol important în remodelarea structurală și funcțională în timpul dezvoltării disfuncției diastolice și a DHF. Studiile în desfășurare examinează mecanismele de reglare a ECM care controlează modul în care dependenta de MMP/TIMP modifică structura/funcția LV/ECM sau provoacă dezvoltarea disfuncției diastolice.

Neurohormonal

Atât acut cât și cronic, activarea și/sau inhibarea endotelială neuroumorală și cardiacă s-a dovedit că modifică funcția diastolică.114-118 S-a demonstrat că activarea cronică a RAAS crește colagenul fibrilar ECM și poate fi asociată cu o rigiditate crescută. Inhibarea RAAS previne sau inversează această creștere a colagenului fibrilar și, în general, dar nu în mod constant, reduce rigiditatea miocardică. În plus, s-a demonstrat că activarea sau inhibarea acută a sistemelor endoteliale neuroumorale și cardiace modifică relaxarea și rigiditatea. Aceste intervenții farmacologice acute acționează într-un interval de timp prea scurt pentru a modifica ECM; prin urmare efectul lor asupra funcției diastolice trebuie să fie cauzat de acționarea directă asupra cardiomiocitului pentru a modifica unul sau mai mulți determinanți celulari ai funcției diastolice. De exemplu, tratarea acută a pacienților cu supraîncărcare de presiune cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), un donor direct de NO sau un donator indirect de NO dependent de endotelină a determinat scăderea presiunii VS și umplerea VS să fie mai rapidă și completă și a determinat schimbarea relației VS-volum către dreapta, scăzând rigiditatea. În plus, există o eliberare ciclică de NO în inimă, cea mai observată subendocardic, care atinge vârfuri în momentul relaxării și umplerii. Aceste rafale scurte de eliberare de NO oferă o modulare bătăi la bătăi a relaxării și rigidității.119

Ramachandran, SV, Larson, MG, Benjamin, EJ și colab. (1999). Insuficiența cardiacă congestivă la subiecții cu fracție de ejecție a ventriculului stâng normală versus redusă. J Am Coll Cardiol, 33, 1948-1955.

Lenzen, MJ, Scholte op Reimer, WJM, Boersma, E., et al. (2004). Diferențele dintre pacienții cu o funcție ventriculară stângă conservată și deprimată: un raport din sondajul EuroHeart. Eur Heart J, 25, 1214-1220.

Hogg, K., Swedberg, K. și McMurray, J. (2004). Insuficiență cardiacă cu menținerea funcției sistolice a ventriculului stâng. Epidemiologie, caracteristici clinice și prognostic. J Am Coll Cardiol, 43, 317-327.

Bhatia, RS, Tu, JV, Lee, DS, et al. (2006). Rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată într-un studiu popular. N Engl J Med, 355, 260-269.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). 2009 Actualizare focalizată încorporată în ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți. Tiraj, 119, e391-e479.

Lee, DS, Gona, P., Vasan, RS, et al. (2009). Relația dintre patogeneza bolii și factorii de risc cu insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție conservată sau redusă. Perspective de la Framingham Heart Study al National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation, 119, 3070-3077.

Yusef, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., et al. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiune de ejecție ventriculară stângă conservată: studiul CHARM-conservat. Lancet, 362, 777-781.

Ahmed, A., Rich, MW, Fleg, JL, și colab. (2006). Efectele digoxinei asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă diastolică. Procesul de grup de investigare digitală auxiliară. Circulation, 114, 397-403.

Cleland, JGF, Tendera, M., Adamus, J., et al. (2006). Studiul perindopril la vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur Heart J, 27, 2338-2345.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ și colab. (2008). Irbesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

van Veldhuisen, DJ, Cohen-Solal, A., Bohm, M., et al. (2009). Beta-blocare cu nebivolol la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție ventriculară stângă afectată și conservată: date de la SENIORS (studiu al efectelor intervenției cu nebivolol asupra rezultatelor și reinterne la persoanele în vârstă cu insuficiență cardiacă). J Am Coll Cardiol, 3(23), 2150-2158.

McKee, PA, Castelli, WP, McNamara, PM și colab. (1971). Istoria naturală a insuficienței cardiace congestive: studiul Framingham. N Engl J Med, 285, 1441-1446.

Brutsaert, DL, & Sys, SU (1997). Disfuncția diastolică în insuficiența cardiacă. J Card Fail, 3(3), 225-242.

Paulus, WJ, Tschope, C., Sanderson, JE, et al. (2007). Cum se diagnostichează insuficiența cardiacă diastolică: o declarație de consens cu privire la diagnosticul insuficienței cardiace cu fracțiune normală de ejecție a ventriculului stâng de către Asociațiile de insuficiență cardiacă și ecocardiografie ale Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 20, 2539-2550.

Yturralde, RF și Gaasch, WH (2005). Criterii de diagnostic pentru insuficiența cardiacă diastolică. Prog Cardiovasc Dis, 47(5), 314-319.

Lubien, E., DeMaria, A., Krishnaswamy, P., et al. (2001). Utilitatea peptidei B-natriuretice (BNP) în detectarea disfuncției diastolice: comparație cu înregistrările de viteză Doppler. Circulație, (în presă).

Maeda, K., Tsutamoto, T., Wada, A., et al. (1998). Peptida natriuretică a creierului plasmatic ca marker biochimic al presiunii fine-diastolice în ventricul stâng ridicat la pacienții cu disfuncție simptomatică a ventriculului stâng. Am Heart J, 135, 825-832.

Yamamoto, K., Burnett, JC, Jougasaki, M., et al. (1996). Superioritatea peptidei natriuretice cerebrale ca marker hormonal al disfuncției ventriculare sistolice și diastolice și hipertrofiei ventriculare. Hipertensiune arterială, 28, 988-994.

Lubien, E., DeMaria, A., Krishnaswamy, P., et al. (2002). Utilitatea peptidei B-natriuretice în detectarea disfuncției diastolice. Comparație cu înregistrarea vitezei Doppler. Circulation, 105, 595-601.

TschOpe, C., Kasner, M., Westermann, D., et al. (2005). Rolul NT-proBNP în diagnosticul disfuncției diastolice izolate: corelarea cu măsurători ecocardiografice și invazive. Eur Heart J, 26, 2277-2284.

Grewal, J., McKelvie, RS, Persson, H., și colab. (2008). Utilitatea peptidei natriuretice procreierului N-terminal și a peptidei natriuretice cerebrale pentru a prezice rezultatele cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată. Am J Cardiol, 102(6), 733-737.

Apstein, CS și Morgan, JP (1994). Mecanismele celulare care stau la baza disfuncției diastolice a ventriculului stâng. În WH Gaasch și MM LeWinter (eds.), Disfuncția diastolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă. Philadelphia: Lea & Febiger.

Ingwall, JS (1998). Energetica inimii umane normale și eșuate: concentrați-vă pe reacția creatinkinazei. Adv Org Biol, 4, 117-141.

Solaro, RJ, Wolska, BM, & Westfall, M. Proteine reglatoare și relaxare diastolică. În BH Lorell & W. Grossman (Eds.), (1987). Relaxarea diastolică a inimii. Boston: Kluwer Academic.

Alpert, NR, LeWinter, M., Mulieri, LA, et al. (1999). Transducerea energiei chimiomecanice în inima în deficiență. Heart Fail Rev, 4(3), 281-295.

Tian, R., Nascimben, L., Ingwall, JS, et al. (1997). Eșecul de a menține o concentrație scăzută de ADP afectează funcția diastolică în inimile de șobolan hipertrofiate. Circulation, 96, 1313-1319.

Weiss, JL, Fredericksen, JW și Weisfeldt, ML (1976). Determinanți hemodinamici ai cursului în timp al căderii presiunii ventriculare stângi canine. J Clin Invest, 58, 83-95.

Smith, VE, Zile, MR, și colab. (1992). Relaxare și proprietăți diastolice ale inimii. În HA Fozzard (Ed.), Inima și sistemul cardiovascular. New York: Raven Press.

Mirsky, I., & Pasipoularides, A. (1990). Evaluarea clinică a funcției diastolice. Prog Cardiovasc Dis, 32, 291-318.

Zile, MR, Nishimura, RA și Gaasch, WH (1994). Încărcări hemodinamice și funcție diastolică a ventriculului stâng: factori care afectează indicii de relaxare izovolumetrică și auxotonică. În WH Gaasch & NM LeWinter (Eds.), Disfuncția diastolică VS și insuficiența cardiacă. Philadelphia: Lea & Febiger.

Solomon, SD, Janardhanan, R., Verma, A., și colab. (2007). Efectul blocării receptorilor de angiotensină și al medicamentelor antihipertensive asupra funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială și disfuncție diastolică: un studiu randomizat. Lancet, 369(9579), 2079-2087.

Zile, MR și Gaasch, WH (1991). Relaxarea ventriculară stângă dependentă de sarcină la câinii conștienți. Am J Physiol, 261, H669-H699.

Little, WC (2005). Disfuncția diastolică dincolo de distensibilitate: efecte adverse ale dilatației ventriculare. Circulation, 112(19), 2888-2890.

Gaasch, WH, Schick, EC și Zile, MR (1996). Managementul disfuncției diastolice a ventriculului stâng. În TW Smith (Ed.), Terapie cardiovasculară. Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald. Philadelphia: WB Saunders.

Zile, MR (1992). Determinanții hemodinamici ai ecocardiografiei obțin indicii de umplere a ventriculului stâng. Ecocardiografie, 9, 289-300.

Aurigemma, GP, Zile, MR și Gaasch, WH (2006). Comportamentul contractil al ventriculului stâng în insuficiența cardiacă diastolică: cu accent pe funcția sistolică regională. Circulation, 113(2), 296-304.

Zile, MR, Bourge, RC, Bennett, TD și colab. (2008). Aplicarea monitorizării hemodinamice implantabile în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă diastolică: o analiză de subgrup a studiului COMPASS-HF. J Card Fail, 14(10), 816-823.

Zile, MR, Bennett, TD, St John Sutton, M., și colab. (2008). Tranziția de la insuficiența cardiacă cronică compensată la acută decompensată: perspective fiziopatologice obținute din monitorizarea continuă a presiunilor intracardiace. Circulation, 118(14), 1433-1441.

Zile, MR și Lewinter, MM (2007). Volumul telediastolic al ventriculului stâng este normal la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejecție normală: un consens reînnoit în insuficiența cardiacă diastolică. J Am Coll Cardiol, 49(9), 982-985.

Quinones, MA, Zile, MR, Massie, BM, et al. (2006). Insuficiență cardiacă cronică: un raport din discursurile de diastolă de la Dartmouth. Congest Heart Fail, 12(3), 162-165.

Ahmed, SH, Clark, LL, Pennington, WR și colab. (2006). Metaloproteinazele matriceale/inhibitorii tisulari ai metaloproteinazelor: relația dintre modificările determinanților proteolitici ai compoziției matricei și manifestările structurale, funcționale și clinice ale bolii cardiace hipertensive. Circulation, 113(17), 2089-2096.

Zile, MR, Baicu, CF, & Gaasch, WH (2004). Insuficiență cardiacă diastolică - anomalii în relaxarea activă și rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. N Engl J Med, 350(19), 1953-1959.

Lam, CS, Roger, VL, Rodeheffer, RJ, et al. (2007). Structura cardiacă și funcția ventricular-vasculară la persoanele cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată din comitatul Olmsted, Minnesota. Tiraj, 115, 1982-1990.

Melenovsky, V., Borlaug, B., Rosen, B., și colab. (2007). Caracteristicile cardiovasculare ale insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată față de hipertrofia ventriculară stângă hipertensivă fără eșec în comunitatea urbană din Baltimore. J Am Coll Cardiol, 49, 198-207.

Westermann, D., Kasner, M., Steendijk, P., și colab. (2008). Rolul rigidității ventriculare stângi în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție normală. Tiraj, 117, 2051-2060.

Borbely, A., van der Velden, J., Papp, Z., et al. (2005). Rigiditatea cardiomiocitelor în insuficiența cardiacă diastolică. Circulation, 111(6), 774-781.

van Heerebeek, L., Borbely, A., Niessen, HWM, et al. (2006). Structura și funcția miocardică diferă în insuficiența cardiacă sistolică și diastolică. Tiraj, 113, 1966.

Borbely, A., Papp, Z., Edes, I., et al. (2009). Determinanți moleculari ai insuficienței cardiace cu fracțiune normală de ejecție a ventriculului stâng. Pharmacol Rep, 61(1), 139-145.

Borbely, A., Falcao-Pires, I., van Heerebeek, L., et al. (2009). Hipofosforilarea izoformei rigide de titină N2B crește tensiunea de repaus a cardiomiocitelor în miocardul uman defect. Circ Res, 104(6), 780-786.

Borbely, A., van Heerebeek, L. și Paulus, WJ (2009). Modificări transcripționale și posttranslaționale ale titinei: implicații pentru diastolă. Circ Res, 104(1), 12-14.

Zile, MR, Conrad, CH, Gaasch, WH, et al. (1990). Preîncărcarea nu afectează rata de relaxare în miocardul normal, hipoxic sau hipertrofic. Am J Physiol, 258, H191-H197.

Zile, MR, Gaasch, WH, Weigner, AW, et al. (1987). Determinanți mecanici ai ratei de alungire izotonică la miocardul ventricularului stâng la șobolan. Circ Res, 60, 815-823.

Tsutsui, H., Urabe, Y., Mann, D., şi colab. (1993). Efectele insuficienței mitrale cronice asupra funcției diastolice în cardiocite izolate. Circ Res, 72, 1110-1123.

Zile, MR, Mukherjee, R., Clayton, C., și colab. (1995). Efectele tahicardiei cronice de stimulare supraventriculară asupra ratei de relaxare în celulele musculare cardiace izolate. Am J Physiol, 268, H2104-H2113.

Zile, M., & Spinale, FG (1994). Disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă indusă de tahicardie: Simpozion internațional privind fiziologia diastolei în sănătate și boală. În W. Grossman & B. Lorell (eds.), Relaxarea diastolică a inimii. Boston: Kluwer Academic Press.

Zile, MR, Cowles, MK, Buckley, JM și colab. (1998). Metoda de întindere cu gel: o nouă metodă de măsurare a proprietăților constitutive ale celulelor musculare cardiace. Am J Physiol, 274, H2188-H2202.

Zile, MR, Richardson, K., Cowles, MK, și colab. (1998). Proprietățile constitutive ale celulelor musculare cardiace de mamifere adulte. Circulation, 98, 567-579.

Harris, TS, Baicu, CF, Conrad, CH, et al. (1998). Proprietățile constitutive ale miocardului hipertrofiat: contribuții celulare la modificările rigidității și vâscozității miocardice. Circulation, 98(Suppl. I), I-649.

Baicu, CF, Zile, MR, Aurigemma, GP, et al. (2005). Performanța, funcția și contractilitatea sistolice a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. Circulation, 111, 2306-2312.

Carabello, BA (2002). Evoluția studiului funcției ventriculare stângi: totul vechi este din nou nou. Circulation, 105, 2701-2703.

Petri, MC, Caruana, L., Berry, C., et al. (2002). „Insuficiență cardiacă diastolică" sau insuficiență cardiacă cauzată de o disfuncție sistolica subtilă a ventriculului stâng. Inima, 87, 29-31.

Petrie, M. și McMurray, J. (2001). Modificări ale noțiunilor despre insuficiența cardiacă. Lancet, 358, 432-434.

Yip, G., Wang, Zhang, Y., şi colab. (2002). Funcția axului lung al ventriculului stâng în insuficiența cardiacă diastolică este redusă atât în diastolă, cât și în sistolă: timp pentru o redefinire. Inima, 87, 121-125.

94.

95.

96.

97.

98.

99.

100.

101.

102.

103.

104.

105.

106.

107.

108.

109.

110.

111.

112.

113.

114.

115.

116.

117.

118.

119.

Nikitin, NP și Witte, KKA (2002). Funcția ventriculară stângă pe axa lungă derivată din Doppler țesut colorat în insuficiența cardiacă cu funcție sistolica globală păstrată. Am J Cardiol, 90, 1174-1177.

Banerjee, P., Banerjee, T., Khand, A., et al. (2002). Insuficiență cardiacă diastolică: neglijată sau diagnosticată greșit? J Am Coll Cardiol, 39, 138-141.

Yu, C., Lin, H., Yang, H., și colab. (2002). Progresia anomaliilor sistolice la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică „izolată" și disfuncție diastolică. Circulaţie, 105, 1195-1201.

Steendijk, P. (2004). Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție conservată: disfuncție diastolică, disfuncție sistolică subtilă, rigidizare sistolico-ventriculară și arterială sau diagnostic greșit? Cardiovasc Res, 64, 9-11.

Norton, GR, Woodiwiss, AJ, Gaasch, WH și colab. (2002). Insuficiența cardiacă în hipertrofia supraîncărcării cu presiune: rolurile relative ale remodelării ventriculare și ale disfuncției miocardice. J Am Coll Cardiol, 39, 664-671.

Anand, IS, Daosheng, L., Chugh, SS și colab. (1997). Funcția contractilă izolată a miocitelor este normală în inima de șobolan remodelată postinfarct cu disfuncție sistolice. Circulation, 96, 3974-3984.

Anand, IS (2002). Remodelarea ventriculară fără disfuncție contractilă celulară. J Card Failure, 8, S401-S408.

Zile, MR și Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă diastolică, partea I: diagnostic, prognostic, măsurători ale funcției diastolice. Circulation, 105, 1387-1393.

Zile, MR și Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă diastolică, partea a II-a: mecanisme cauzale și tratament. Circulaţie, 105, 1503-1508.

Kitzman, DW, Little, WC, Brubaker, PH și colab. (2002). Caracterizarea fiziopatologică a insuficienței cardiace diastolice izolate în comparație cu insuficiența cardiacă sistolice. JAMA, 288, 2144-2150.

Spinale, FG, Tomita, M., Zellner, JL, et al. (1991). Remodelarea colagenului și modificări ale funcției ventriculare stângi în timpul dezvoltării și recuperării din tahicardia supraventriculară. Am J Physiol, 261 (pt 2), H308-H318.

Spinale, FG, Zellner, JL, Tomita, M., et al. (1991). Relația dintre remodelarea ventriculară și a miocitelor cu dezvoltarea și regresia cardiomiopatiei induse de tahicardie supraventriculară. Circ Res, 69, 1058-1067.

Hein, S., Arnon, E., Kostin, S., şi colab. (2003). Progresia de la hipertrofia compensată la eșecul inimii umane supraîncărcate de presiune. Circulation, 107, 984-991.

Gaasch, WH, Delorey, DE, St John Sutton, MG, și colab. (2008). Modele de remodelare structurală și funcțională a ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cronică. Am J Cardiol, 102(4), 459-462.

Kostin, S., Hein, S., Arnon, E., şi colab. (2000). Citoscheletul și proteinele aferente din inima insuficienței umane. Heart Fail Rev, 5, 271-280.

Cooper, G. (2000). IV: Citoscheletul cardiocitelor în miocardul hipertrofiat. Heart Fail Rev, 5, 187-201.

Bell, SP, Nyland, L., Tischler, MD, și colab. (2000). Modificări ale factorilor determinanți ai sucției diastolice în timpul tahicardiei de stimulare. Circ Res, 87(3), 235-240.

Cazolla, O., Freiburg, A., Helmes, M., et al. (2000). Expresia diferențială a izoformelor de titină cardiacă și modularea rigidității celulare. Circ Res, 86(1), 59-67.

Tagawa, H., Wang, N., Narishige, T., și colab. (1997). Mecanica citoscheletică în hipertrofia cardiacă de suprasarcină de presiune. Circ Res, 80, 281-289.

Weber, KT și Brilla, CG (1991). Hipertrofie patologică și interstițiu cardiac: fibroză și sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Tiraj, 83, 1849-1865.

Weber, KT, Sun, Y., & Guarda, E. (1994). Remodelarea structurală în bolile de inimă hipertensive și rolul hormonilor. Hipertensiune arterială, 23, 869-877.

Borg, TK și Caulfield, JB (1981). Matricea de colagen a inimii. Fed Proc, 40(7), 2037-2041.

Weber, KT (1989). Interstitiul cardiac în sănătate şi boală: rețeaua de colagen fibrilar. J Am Coll Cardiol, 13, 1637-1652.

Covell, JW (1990). Factori care influențează funcția diastolică. Rolul posibil al matricei extracelulare. Circulație, 81(Supliment III), III-155-III-158.

Jalil, JE, Doering, CW, Janicki, JS, și colab. (1989). Colagenul fibrilar și rigiditatea miocardică la ventriculul stâng de șobolan hipertrofiat intact. Circ Res, 64, 1041-1050.

Weber, KT, Janicki, JS, Pick, R., și colab. (1990). Fibroza miocardică și hipertrofia patologică la șobolanul cu hipertensiune renovasculară. Am J Cardiol, 65, 1G-7G.

Villari, B., Campbell, SE, Hess, OM, et al. (1993). Influența rețelei de colagen asupra funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng în boala valvei aortice. J Am Coll Cardiol, 22, 1477-1484.

Villari, B., Vassalli, G., Monrad, ES, et al. (1995). Normalizarea disfuncției diastolice în stenoza aortică târziu după înlocuirea valvei. Circulation, 91(9), 2353-2358.

Kato, S., Spinale, FG, Tanaka, R., şi colab. (1995). Inhibarea reticulării colagenului: efecte asupra colagenului fibrilar şi a funcției diastolice ventriculare. Am J Physiol, 269, H863-H868.

Brilla, CG, Funck, RC și Rupp, H. (2000). Regresia mediată de lisinopril a fibrozei miocardice la pacienții cu boală cardiacă hipertensivă. Circulaţie, 102, 1388-1393. Spinale, FS, Coker, ML, Bond, BR și colab. (2000). Degradarea matricei miocardice și activarea metaloproteinazei în inima în deficiență: o potențială țintă terapeutică. Cardiovasc Res, 46, 225-238.

Nagatomo, Y., Carabello, BA, Coker, ML, et al. (2000). Efecte diferențiate ale presiunii sau supraîncărcării de volum asupra nivelurilor MMP miocardice și controlului inhibitor. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H151-H161.

Spinale, FG, Coker, ML, Krombach, SR și colab. (1999). Inhibarea metaloproteinazei matriceale în timpul dezvoltării insuficienței cardiace congestive. Efecte asupra dimensiunilor și funcției ventriculului stâng. Circ Res, 85, 364-376.

Bradshaw, AD, Baicu, CF, Rentz, TJ, et al. (2009). Alterări induse de supraîncărcare de presiune în conținutul de colagen fibrilar și funcția diastolică miocardică: rolul proteinei secretate acide și bogate în cisteină (SPARC) în procesarea postsintetică a procolagenului. Circulation, 119(2), 269-280.

McCurdy, S., Baicu, CF, Heymans, S., et al. (2010). Remodelarea matricei extracelulare cardiace: colageni fibrilari și proteine secretate acide și bogate în cisteină (SPARC). J Mol Cell Cardiol 48(3), 544-549.

Davidson, JM și Berg, RA (1981). Evenimente posttranslaționale în biosinteza colagenului. Methods Cell Biol, 23, 119-136.

Kielty, CM, Hopkinson, I., & Grant, ME (1993). Colagen: structură, asamblare și organizare în ECM. În PM Royce & BS Steinmann (Eds.), Tesutul conjunctiv și tulburările sale ereditare. New York: Wiley-Liss.

Nimni, ME (1993). Colagenul fibrilar: biosinteza lor, structura moleculară și modul de asamblare. În MA Zern și LM Reid (eds.), Matrice extracelulară. New York: Marcel Dekker.

Singh, R., Barden, A., Mori, T., et al. (2001). Produse finale avansate de glicație: o recenzie. Diabetologia, 44, 129-146.

Brownlee, M. (1995). Implicațiile patologice ale glicației proteinelor. Clin Invest Med, 18, 275-281.

Cerami, A., Ulrich, P. Intervenția farmaceutică a produselor finale de glicație avansată. Vulnerabilitatea îmbătrânirii: cauze și intervenție. Novartis Found Symp 201;235:202-216. Spinale, F. (2007). Remodelarea matricei miocardice și metaloproteinazele matriceale: influență asupra formei și funcției cardiace. Physiol Rev, 87(4), 1285-1342.

Stern, DM, Yan, SD, Yan, SF și colab. (2002). Receptor pentru produsele finale de glicație avansată (RAGE) și complicațiile diabetului. Aging Res Rev, 1, 1-15.

Yan, SD, Zhu, H., Zhu, A., și colab. (2000). Stresul celular dependent de receptor și acumularea de amiloid în amiloidoza sistemică. Nat Med, 6, 643-651.

Kislinger, T., Fu, C., Huber, B., et al. (1999). Aductii de N(epsilon)-carboximetil)lizină ai proteinelor sunt liganzi pentru receptorul pentru produsele finale de glicare avansată care activează căile de semnalizare celulară și modulează expresia genelor. J Biol Chem, 274, 31740-31749. Sun, M., Yokoyama, M., Ishiwata, T., et al. (1998). Depunerea produselor finale de glicație avansată (AGE) și expresia receptorului pentru AGE în țesutul cardiovascular al șobolanului diabetic. Int J Exp Pathol, 79, 207-222.

Schmidt, AM, Yan, SD și Stern, D. (2000). Biologia RAGE și liganzii săi. Biochim Biophys Acta, 1498, 99-111.

Huang, JS, Guh, JY, Chen, HC și colab. (2001). Rolul receptorului pentru produsele finale de glicație avansată și calea de semnalizare JAK/STAT în producția de colagen indusă de AGE în celulele NRK-49F. J Cell Biochem, 81, 102-113.

Yan, SF, Ramasamy, R., Naka, Y., et al. (2003). Glicație, inflamație și RAGE. O schelă pentru complicațiile macrovasculare ale diabetului și nu numai. Circ Res, 93, 1159-1169.

Haber, HL, Powers, ER, Gimple, LW și colab. (1994). Inhibarea intracoronariană a enzimei de conversie a angiotensinei îmbunătățește funcția diastolică la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă hipertensivă. Circulation, 89, 2616-2625.

Friedrich, SP, Lorell, BH, Rousseau, MF, et al. (1994). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei intracardiace îmbunătățește funcția diastolică la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă din cauza stenozei aortice. Circulation, 90, 2761-2771.

Paulus, WJ și Shah, AM (1999). NO și funcția diastolică cardiacă. Cardiovasc Res, 43, 595-606.

Yamamoto, K., Burnett, JC, Jr. și Redfield, MM (1997). Efectul sistemului de peptide natriuretice endogene asupra funcției ventriculare și coronare în inima insuficientă. Am J Physiol, 273, H2406-H2414.

Clarkson, PB, Wheeldon, NM, și colab. (1996). Efectele peptidei natriuretice ale creierului asupra hemodinamicii exercițiului și neurohormonilor în insuficiența cardiacă diastolică izolată. Tiraj, 93, 2037-2042.

Paulus, WJ (2000). Efectele benefice ale oxidului nitric asupra funcției diastolice cardiace: „reversul monedei”. Heart Fail Rev, 5(4), 337-344.

CAPITOLUL 15

Modificări ale structurii ventriculare

Rolul remodelării ventriculare stângi

Inder S. Anand şi Viorel G. Florea

Acum este general recunoscut că insuficiența cardiacă progresează printr-un proces de remodelare structurală (vezi capitolele 9 și 10) a inimii la care activarea neurohormonală și a citokinelor au o contribuție importantă (vezi capitolul 11). Termenul de remodelare ventriculară se referă la abaterea de la normal a arhitecturii ventriculare, cu modificări ale volumului, grosimii peretelui și/sau formei. Termenul a fost aplicat inițial modificărilor patologice, legate de hipertrofia miocardică și fibroza cu dilatarea camerei asociată, care au fost bine descrise în urma unui infarct miocardic mare.1-3 Termenul a fost aplicat și altor afecțiuni asociate cu dilatarea ventriculară în configurație sferică și hipertrofia miocardică excentrică, denumită „hipertrofie miocardică excentrică asociată cu afecțiuni ventriculare dilatate, concentrice și ventriculare stângi” hipertrofie cu un volum al camerei normal sau redus, așa cum se observă în bolile de inimă hipertensive. Există acum un număr mare de dovezi care indică faptul că aceste forme de remodelare ventriculară patologică sunt asociate în mod independent cu rezultate clinice adverse și, mai important, că intervențiile care atenuează sau inversează aceste modificări sunt de obicei asociate cu rezultate clinice îmbunătățite (vezi capitolul 8).4

CONCEPTUL DE REMODELARE

A INSUFICIENȚEI CARDIACA creşterea hipertrofică a inimii a fost văzută ca fiind „compensatorie” și, prin urmare, benefică.9-10 Modelele animale de supraîncărcare a presiunii l-au determinat pe Meerson să sugereze că creșterea cardiacă indusă de stresul biomecanic joacă un rol protector, cel puţin pe termen scurt. creștere hipertrofică, care atunci când este „inadecvată” ar putea duce la disfuncţie sistolică.12-14

Studii clinice recente au pus sub semnul întrebării ideea că modificările structurale ale ventriculului sunt adaptative și protectoare. Hipertrofia progresivă a VS, mărirea și

distorsiunea cavității de-a lungul timpului s-au dovedit în mod constant a fi legate direct de deteriorarea performanței VS și de creșterea mortalității și morbidității15-19, indiferent de cauza insuficienței cardiace.20

Conceptele actuale de remodelare ventriculară au fost în mare măsură derivate din studiile pe pacienți și modele animale de infarct miocardic.21-24 Totuși, ideea că modificările dimensiunii și formei ventriculare sunt un răspuns dinamic la nevoile hemodinamice și metabolice impuse ventriculului a fost ferm stabilită în primele lucrări experimentale asupra hipertensiunii arteriale. Studiile efectuate de Chanutin și Barsdale25 pe un model experimental de hipertensiune arterială au demonstrat că greutatea VS și diametrul fibrelor miocitelor au crescut în raport cu severitatea hipertensiunii arteriale. Mai târziu, Janice Pfeffer și colab.26,27 au studiat relația dintre masa VS și funcție în timp în modelul de șobolan hipertensiv spontan. Ei au demonstrat că, în ciuda îngroșării continue și marcate a peretelui VS, ventriculul stâng se dilată în cele din urmă și apoi eșuează. În această etapă, stimulul pentru hipertrofia VS nu este doar presiunea arterială crescută, ci și dilatarea camerei care agravează și mai mult sarcina hemodinamică prin creșterea tensiunii pe perete. Această descoperire seminală a pus bazele conceptului că, indiferent de insulta inițială, dilatarea ventriculară poate deveni un proces auto-susținut de deteriorare a structurii și funcției VS. De fapt, mărirea progresivă a camerei devine un stimul pentru o hipertrofie și dilatare ventriculară ulterioară, fără leziuni miocardice suplimentare.

FIGURA 15-1 Condiții care duc la remodelarea inimii și duc la atrofie sau hipertrofie. În funcție de circumstanțe, remodelarea poate fi normală sau patologică. Remodelarea patologică este asociată cu o tendință spre decompensare, dilatare ventriculară, disfuncție sistolică și modificări electrofiziologice care conduc la aritmie ventriculară malignă. (Din Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. N Engl J Med 2008;358:1370-1380.5)

O declarație recentă de consens a ajutat la definirea remodelării ca „expresia genomică care are ca rezultat modificări moleculare, celulare și interstițiale care se manifestă clinic ca modificări ale dimensiunii, formei și funcției inimii după o leziune cardiacă.28” Procesul de remodelare este reglat de factori mecanici, genetici și neurohormonali. Sistemele renină-angiotensină-aldosteron care au efecte benefice în insuficiența cardiacă, de asemenea, atenuează sau inversează remodelarea ventriculară (vezi capitolele 8, 45 și 46),30-34, în timp ce agenții care nu reușesc să îmbunătățească rezultatele clinice fie nu au niciun efect asupra remodelării, fie au fost asociați cu remodelarea adversă4. eșec.35-36

MECANISME DE REMODELARE VENTRICULARĂ STÂNGĂ

Deși remodelarea ventriculară poate apărea în urma oricărei forme de leziune miocardică20, majoritatea cunoștințelor noastre au fost dobândite din studiul remodelării după infarctul miocardic. Ocluzia coronariană acută în cadrul clinic sau la animalul de experiment duce la pierderea țesutului miocardic, deprimarea funcției miocardice și hipotensiune arterială. Acest lucru determină activarea mediată de baroreceptori a unui număr de neurohormoni care ajută la stabilizarea hemodinamicii printr-o creștere a ritmului cardiac, a contractilității și a retenției de lichide. Cu toate acestea, activarea continuă a acestor mecanisme, concepute pentru susținerea pe termen scurt a tensiunii arteriale,37 poate duce la remodelarea și disfuncția VS progresivă. Au fost identificate două faze distincte în urma infarctului miocardic: expansiunea precoce a infarctului și remodelarea progresivă tardivă a VS.

Remodelarea ventriculară stângă postinfarct precoce

Pierderea funcției peretelui regional după infarctul miocardic acut are ca rezultat o creștere bruscă a condițiilor de încărcare a ventriculului care aduce un model unic de remodelare care implică zona de infarct și zona de graniță și miocardul îndepărtat neinfarct. Subțierea și

întinderea miocardului acut infarct duce la expansiunea infarctului, prima caracteristică a remodelării VS.21-22 Deși subțierea ulterioară a peretelui VS apare și în miocardul neinfarctat, mecanismele celulare sunt diferite în cele două regiuni. În miocardul infarctat, așa cum era de așteptat, subțierea peretelui este pronunțată și este rezultatul pierderii miocitelor, al colapsului spațiului intercelular și al întinderii miocitelor supraviețuitoare.21-23,38,39 Acest lucru poate duce la bombarea zonei de infarct care poate duce la ruptură ventriculară, anevrism, insufficiență mitrală și ventriculară. În regiunile neinfarctate, miocardul se subțiază din cauza scăderii numărului de miocite peste perete.38,39 Au fost propuse două mecanisme – alunecarea miocitelor38 și pierderea miocitelor din necroză40-42 și apoptoză41,43 – au fost propuse pentru a explica această scădere.

S-a sugerat că „alunecarea miocitelor" joacă un rol major în dilatarea progresivă a camerei care duce la eșec8,38,44, deși o mare parte din literatura de specialitate care menționează acest fenomen este destul de vagă. Acest concept se referă, de obicei, la alunecarea miocitelor unele pe lângă altele transversal sau la alunecarea liniară a miofibrilelor individuale în interiorul miocitelor.44,45 S-ar părea mai probabil ca alunecarea liniară a miocitelor unele pe lângă altele să poată avea loc numai la planurile fasciale din cauza

conexiuni complexe de interdigitare între miocite și prezența struturilor de colagen intermiocitar.46

Se crede că creșterea activității colagenazei miocardice (vezi discuția ulterioară) perturbă colagenul intermiocitar, ducând la alunecarea laterală a miocitelor (vezi capitolul 5).47 Un astfel de proces ar putea reduce grosimea peretelui și crește volumul ventriculului. Linzbach44 și alții38 au observat o reducere a numărului de miocite peste perete ca dovadă a alunecării miocitelor. Cu toate acestea, această explicație poate fi prea simplistă. Pentru o discuție semnificativă a conceptului de alunecare, totuși, trebuie să luăm în considerare natura tridimensională a interconexiunilor miocite-la-miocite. Fiecare miocit este conectat la o medie de 5 până la 10 miocite învecinate prin intermediul unor discuri intercalate de la capăt la capăt și de la o parte la alta (Figura 15-2).48 Alunecarea implică întreruperea discurilor intercalate. Odată ce discurile sunt întrerupte, este posibil să nu se poată reconecta, rezultând contracții prost coordonate. Dacă, totuși, discurile de la capetele corpului principal al celulei ar trebui să fie perturbate, discurile de pe ramurile mai mici dintr-o parte la alta pot rămâne intacte, iar coordonarea contractilă dintre celule poate fi afectată, dar nu distrusă. Astfel, alunecarea miocitelor ar putea apărea dacă există o întrerupere a discurilor intercalate și pierderea suporturilor de colagen intermiocitar. Cu toate acestea, o astfel de perturbare pe scară largă a discurilor intercalate nu a fost demonstrată, iar această ipoteză atractivă rămâne controversată și nedovedită. Această problemă este complicată de probabil alunecarea și rearanjarea fasciculelor de miocite de-a lungul planurilor fasciale, în special în timpul contracției.

Factori care afectează amploarea remodelării după infarctul miocardic

Amploarea expansiunii infarctului și dezvoltarea remodelării VS depind de o serie de factori. Cel mai important determinant este amploarea leziunilor miocardice. La modelul de

șobolan, creșterea volumului diastolic VS a fost corelată cu dimensiunea infarctului și a fost corelată cu amploarea performanței sistolice afectate.49-50 O dimensiune critică a infarctului de 17% din miocardul VS a fost necesară pentru o expansiune semnificativă a infarctului, iar gradul de expansiune a fost corelat cu dimensiunea infarctului care apare în infarctul transmural6% non-transmural6. infarctele.22 Păstrarea unui contur normal VS a fost observată în doar 20% din infarctul miocardic din acea serie.22 De asemenea, expansiunea infarctului este observată mai frecvent la pacienții cu infarct transmural anterior mare, comparativ cu alte regiuni ale ventriculului stâng.51-53 Distorsiunea conturului ventricular este asociată cu formarea de expansiune a nevricularului în conturul ventricular. cu mortalitate și morbiditate crescute.1 Pacienții care dezvoltă un anevrism precoce în cursul infarctului anterior au o mortalitate mult mai mare la 1 an decât pacienții cu infarct anterior și fracție de ejecție redusă comparabil, dar fără anevrism.54

Condițiile de încărcare ale ventriculului sunt, de asemenea, de o importanță centrală în influențarea remodelării ventriculare și a eventualului rezultat. La câini, s-a demonstrat că creșterile tranzitorii timpurii ale postsarcinii după un infarct miocardic acut cresc extinderea și subțierea infarctului și vindecarea lentă a infarctului55. reducerea postsarcină precoce în cursul infarctului miocardic poate avea efecte importante asupra remodelării VS prin reducerea expansiunii infarctului și limitarea dimensiunii infarctului.58

Permeabilitatea arterei coronare asociate infarctului poate conferi, de asemenea, un efect benefic asupra remodelării ventriculare și a supraviețuirii pe termen lung. La pacienții cu infarct miocardic acut, restabilirea promptă a fluxului antegrad în artera coronară legată de infarct, indiferent dacă este realizată farmacologic59 sau mecanic60, îmbunătățește funcția sistolica VS și reduce

FIGURA 15-2 Micrografie electronică cu scanare (sus) și un desen (jos) al fibrelor miocardice cardiace. Cardiocitul Ci se conectează cu cinci cardiomiocite vecine (A1, A2, C1, C2 și C3). (Din Yamamoto S, et al. Generarea de noi joncțiuni intercelulare între cardiomiocite. Un posibil mecanism de compensare a supraîncărcării mecanice în miocardul uman adult hipertrofiat. Circ Res 1996;78:362-370.48)

mortalitatea. Inițial, aceste efecte benefice ale terapiei de reperfuzie au fost considerate a fi strâns legate: reperfuzia de succes a salvat miocardul ischemic, dar încă viabil, ceea ce a condus la îmbunătățirea funcției VS și, la rândul său, la îmbunătățirea supraviețuirii. În schimb, reperfuzia arterei legate de infarct la mai mult de 12 ore după debutul infarctului s-

a considerat că nu atinge aceste rezultate benefice. Cu toate acestea, mai multe studii au sugerat că efectele reperfuziei asupra funcției și supraviețuirii VS ar putea, într-o oarecare măsură, să fie independente unele de altele. În studiul Western Washington61, terapia fibrinolitică (cu streptokinază) a îmbunătățit supraviețuirea fără a îmbunătăți funcția VS. În cel de-al doilea studiu internațional privind supraviețuirea infarctului62, streptokinaza a redus mortalitatea chiar și atunci când este administrată la 13 până la 24 de ore după debutul durerii toracice, într-un moment în care salvarea miocardică era puțin probabilă. Aceste studii inițiale au stat la baza așa-numitei ipoteze a arterei deschise: că restabilirea fluxului antegrad în artera legată de infarct la câteva zile, săptămâni sau chiar câteva luni după infarctul miocardic ar îmbunătăți supraviețuirea chiar dacă funcția VS nu s-a îmbunătățit. Occluded Artery Trial a fost un studiu amplu, randomizat, prospectiv, care a evaluat ipoteza arterei deschise.63 Studiul a demonstrat fără echivoc că restabilirea târzie a fluxului antegrad nu a redus incidența decesului, reinfarctului sau insuficienței cardiace. În studiul Total Occlusion Study of Canada (TOSCA)-2,64 deschiderea unei artere asociate infarctului cu obstrucție persistentă dincolo de faza acută a miocardului.

infarctul a menținut efectiv permeabilitatea arterelor pe termen lung, dar nu a avut niciun efect asupra dimensiunilor VS și fracției de ejecție.

Remodelarea ventriculară stângă progresivă tardivă postinfarct

Expansiunea precoce a infarctului după infarctul miocardic poate fi urmată de dilatarea și disfuncția ventriculară progresivă în lunile și anii următori, implicând predominant segmentele neinfarctate. Mecanismele responsabile pentru această deteriorare inexorabilă a structurii și funcției VS nu sunt complet clare, dar sunt legate de activarea continuă a neurohormonilor și citokinelor, cum ar fi norepinefrina, angiotensina II, aldosteronul, endotelina și factorul de necroză tumorală. Acești factori, în combinație cu stresul crescut al peretelui și întinderea mecanică a miocitelor, reglează un număr mare de căi de semnalizare (vezi discuția ulterioară), conducând la modificări structurale și funcționale în compartimentele miocite și nonmiocite care stau la baza unei reduceri a funcției VS și a progresiei insuficienței cardiace. În discuția care urmează, modificările acestor componente individuale vor fi descrise și implicațiile lor vor fi discutate.

ALTERĂRI ÎN COMPARTIMENTUL MIOCITAR

Procesul de remodelare are ca rezultat modificări importante ale miocitelor cardiace. Acestea includ hipertrofia miocitelor, pierderea miocitelor prin necroză41-42-05 și apoptoză,41-00-09 și modificări ale proteinelor structurale cu reglarea în jos a proteinelor contractile și sarcomerice ale scheletului și reglarea în sus a proteinelor citoscheletice și asociate membranei. mitocondriile și o scădere a sistemului tubular T și a reticulului sarcoplasmatic sunt caracteristici histologice comune ale miocardului defect.71

Hipertrofia miocitelor

Miocitele cardiace individuale sunt considerate celule diferențiate terminal care nu sunt capabile să reintre în ciclul celular și, prin urmare, creșterea postnatală a miocitelor cardiace are loc prin hipertrofia celulelor existente.72-74 În celulele nemiocitare, care includ atât fibroblaste, cât și celule endoteliale, creșterea se face predominant printr-un proces hiperplazic.75.

Grossman și colegii au propus că modificările formei și dimensiunii miocitelor determină tipul de hipertrofie cardiacă.70 În condiții cu suprasolicitare de presiune, cum ar fi stenoza aortică sau hipertensiunea arterială, adăugarea paralelă de sarcomer determină o creștere a ariei secțiunii transversale a miocitelor fără creșterea lungimii miocitelor (Figura 15-3).77-79. grosimea peretelui la dimensiunea camerei).70,80 În condiții cu supraîncărcare de volum, cum ar fi insuficiența aortică și mitrală, volumul ventricular și grosimea peretelui cresc proporțional, iar aceasta este asociată cu o creștere proporțională corespunzătoare atât a lungimii miocitelor, cât și a ariei secțiunii transversale (adăugarea de sarcomere atât în paralel, cât și în serie)81 (vezi Figura 15-3). Se pare că în timpul etapei compensate de hipertrofie concentrică VS, stresul peretelui nu crește.

După un infarct miocardic mare, dilatarea progresivă a VS se datorează unei creșteri a dimensiunii miocitelor, care are loc predominant prin depunerea sarcomerelor într-o serie, rezultând o creștere a lungimii miocitelor, cu doar o ușoară creștere a lățimii și a ariei secțiunii transversale82-85 (Figura 15-4). Aceasta crește și mai mult volumul cavității fără nicio modificare sau o scădere a grosimii peretelui. Lungimea miocitelor este determinantul major al modificărilor dimensiunii VS și cea mai mare parte a creșterii LV

FIGURA 15-3 Reprezentare schematică a modificării miocitelor în hipertensiunea ventriculară stângă concentrică și excentrică. În hipertrofia de suprasarcină de presiune, aria secțiunii transversale a miocitelor crește și peretele ventricular devine mai gros în timpul fazei compensatorii. În hipertrofia de supraîncărcare de volum, volumul ventricular și grosimea peretelui cresc proporțional, iar acest lucru este asociat cu o creștere proporțională corespunzătoare atât a lungimii miocitelor, cât și a ariei secțiunii transversale (CSA). CSA & L, aria secțiunii transversale și lungimea. (Din Gerdes AM. Utilizarea miocitelor izolate pentru a evalua remodelarea miocardică. Trends Cardiovasc Med 1992;2:152-155.79)

volumul poate fi explicat printr-o creștere a lungimii miocitelor (Figura 15-5).82,84-80 Deși masa VS crește, creșterea volumului VS este proporțional mai mare, astfel încât raportul masă-volum, un determinant important al tensiunii peretelui, este redus. Dezvoltarea hipertrofiei miocardice după infarctul miocardic are ca rezultat, prin urmare, hipertrofie excentrică (dilatarea cavității cu scăderea raportului dintre grosimea peretelui și dimensiunea camerei) care crește stresul peretelui.

În condiții de supraîncărcare de volum, cum ar fi regurgitarea mitrală și aortică, hipertrofia ventriculară rămâne adecvată și ajută la menținerea stresului normal al peretelui pentru perioade variabile de timp (vezi capitolul 29). Tranziția de la o stare compensată la o stare decompensată este asociată cu o creștere suplimentară a volumului camerei, dar cu nicio

creștere a grosimii peretelui. Aceasta are ca rezultat o scădere a raportului masă-volum și o creștere a tensiunii peretelui. Mecanismele celulare responsabile pentru acest lucru nu sunt în întregime clare, dar ar putea fi legate de o oprire a creșterii miocitelor în diametrul transversal, ceea ce duce la alungirea miocitelor fără modificarea suplimentară a ariei secțiunii transversale a miocitelor. Studiile asupra insuficienței mitrale la câine și la pacienții în momentul intervenției chirurgicale la valva mitrală arată, de asemenea, o scădere a conținutului de miozină miocardică, proporțională cu gradul disfuncției VS.81,87 Astfel, contractilitatea redusă în insuficiența mitrală ar putea fi, parțial, datorată pierderii elementelor contractile. Deși insuficiența aortică și mitrală sunt adesea considerate împreună ca condiții de supraîncărcare de volum, cele două au caracteristicile lor fiziopatologice specifice.

În insuficiența aortică, suma volumului regurgitant și a volumului stroke înainte este ejectată în aortă în sistolă, rezultând o presiune mare a pulsului și hipertensiune sistolică. Prin urmare, regurgitarea aortică creează atât supraîncărcare de volum, cât și de presiune pe ventriculul stâng. Stresul sistolic al peretelui este întotdeauna mai mare în regurgitarea aortică decât în regurgitarea mitrală88 și este adesea la fel de mare ca și în stenoza aortică (condiția clasică de supraîncărcare a presiunii).89 Aceste condiții diferite de încărcare în regurgitarea mitrală și aortică creează două tipuri diferite de geometrie ventriculară. În regurgitarea mitrală, există un ventricul stâng mărit cu pereți subțiri în care raportul masă-volum este mai mic de 1,0,90 În schimb, în regurgitarea aortică, raportul masă-volum este normal la 1,0,91 Dacă hipertrofia celulară, la debutul eșecului, este diferită în aceste două condiții rămâne să fie determinată.

FIGURA 15-5 Scatterplot care arată relația dintre volumul ventricularului stâng și lungimea medie a miocitelor obținute de la inimi de șobolan post-IM cu vârsta de 1 până la 6 săptămâni (r = 0,79). Relația sugerează că cea mai mare parte a creșterii volumului LV după IM ar putea fi explicată printr-o creștere a lungimii miocitelor. (De la Anand IS, Liu D, Chugh SS și colab. Funcția contractilă a miocitelor izolate este normală în inima de șobolan remodelată postinfarct cu disfuncție sistolica. Circulation 1997;96(11):3974-3984.85)

În condiții de suprasolicitare de presiune, hipertrofia ventriculară concentrică (perete gros, volum normal al camerei și raport mare masă-volum) ajută la menținerea normală a tensiunii pe perete, în ciuda presiunii ventriculare ridicate. Deoarece stresul sistolic (postîncărcare) este un factor determinant major al performanței de ejecție, normalizarea stresului sistolic ajută la menținerea unui volum stroke normal în ciuda necesității de a genera niveluri ridicate de presiune sistolice.12 Tranziția la eșec este însoțită de mărirea progresivă a cavității și o scădere a raportului masă-volum, rezultând hipertrofie ventriculară excentrică. La șobolanii hipertensivi spontan, tranziția la eșec este precedată

de alungirea miocitelor fără creșterea ariei secțiunii transversale a miocitelor.77-78 Nu se știe dacă același lucru se întâmplă în stenoza aortică.

Datele de la multe specii de mamifere sugerează că raportul lungime/lățime al miocitelor este în mod normal reglat într-un interval oarecum îngust.92,93 Deși raportul lungime/lățime scade ușor în hipertrofia concentrică, rămâne normal în condiții de supraîncărcare de volum, cum ar fi fistula arteriovenoasă, regurgitarea mitrală și insuficiența aortică, există o creștere dramatică a insuficienței aortice. raportul lungime-lățime, totuși, în cardiomiopatia ischemică sau dilatată.84,95 Astfel, se pare că debutul alungirii miocitelor fără creștere transversală poate fi evenimentul celular precoce critic care crește stresul peretelui, conducând la dilatarea progresivă a VS și deteriorarea funcției VS. În remodelarea postinfarct, acest proces poate începe de la bun început. Nu sunt disponibile date pentru a confirma dacă oprirea creșterii transversale a miocitelor este, de asemenea, responsabilă pentru deteriorarea funcției VS în regurgitarea aortică și mitrală.

Mecanisme ale hipertrofiei miocitelor și căilor de semnalizare

Mecanismele moleculare prin care miocitele cardiace reglează adăugarea de noi sarcomere, în serie sau paralel, ca răspuns la o încărcare hemodinamică diferită și conduc la hipertrofia excentrică sau concentrică a VS, rămân necunoscute. O înțelegere mai clară a acestor mecanisme poate ajuta la dezvoltarea strategiilor terapeutice pentru a opri creșterea anormală a miocardului.

Hipertrofia miocitelor este de obicei însoțită de modificări complexe în reprogramarea genelor (vezi capitolul 3).75 Aceste modificări includ reexprimarea genelor cardiace fetale imature, cum ar fi cele pentru peptidele natriuretice de tip A și B (ANP și BNP) și gene care modifică compoziția unității motorii și depunerea sarcomerului. De exemplu, agonistul a-adrenergic fenilefrina, care acționează prin receptorii cuplați cu proteina G, induce un tip de hipertrofie a miocitelor supraîncărcate de presiune, în timp ce agonistul cardiotrofin-1 legat de citokine produce o morfologie a miocitelor supraîncărcate de volum.98 Căile de semnalizare nu sunt responsabile pentru aceste diferențe clare.

Fosforilarea și/sau defosforilarea reversibilă a proteinelor joacă un rol central în transducția semnalului în hipertrofia cardiomiocitelor. Deși căile multiple mediază probabil hipertrofia, două grupuri de proteine reglatoare: protein kinazele activate de mitogen (MAPK)99,100 și protein kinazele/fosfatazele activate de Ca2+/calmodulină101-102 sunt considerate a fi importante. Căile MAPK constau din trei cascade majore de fosforilare: cele extracelulare

protein kinazele 1 și 2 reglate de semnal, kinazele N-terminale c-Jun și MAPK-urile p38.103-105 Când sunt activate, MAPK-urile se translocă în nucleu, unde sunt localizate țintele lor primare, factorii de transcripție.106 Acești factori de transcripție reglează inducerea

genelor care determină răspunsul biologic al hipertrofiei cardiace. Date recente sugerează că activarea diferențială a MAPK-urilor de către sarcina sistolică și diastolică poate sta la baza diferențelor dintre hipertrofia suprasarcină de presiune și de volum.107

Protein kinazele/fosfatazele activate de Ca2+/calmodulină includ protein kinazele activate de Ca2+/calmodulină (CAM kinaze) și calcineurina, o fosfatază dependentă de Ca2+/calmodulină. Șoarecii transgenici care supraexprimă componente ale căii de semnalizare a calcineurinei dezvoltă un fenotip hipertrofic care poate fi suprimat de inhibitorii farmacologici ai calcineurinei.101 Cu toate acestea, inhibitorii calcineurinei nu reușesc să suprime hipertrofia experimentală la mai multe modele animale108-109 și la oameni cu hipertensiune arterială după transplantul cardiac. hipertrofie, cu potențialul de recrutare a cascadelor de semnalizare alternative atunci când o singură cale este suprimată.111

Cum este detectată și transdusă o creștere a sarcinii mecanice miocardice în evenimente biochimice care duc la adăugarea de sarcomere în miocit? Deși mecanismele senzorilor sunt neclare, este posibil să fie diferite pentru cele două tipuri de hipertrofie. Rolul citoscheletului este probabil esențial în această privință, deoarece nu este doar implicat în stabilitatea și integritatea celulară, dar joacă, de asemenea, un rol semnificativ în transmiterea semnalelor de la membrana celulară la nucleu.112 Modificările diferitelor condiții de încărcare ale inimii pot fi sesizate de matricea extracelulară și transduse de citoscheletul, ducând la transcrierea proteinelor fosforice, apoi translatarea proteinelor ca fosfo nucleu. Integrinele pot acționa ca mecanoreceptori și se crede că transferul de forță de la integrine la citoschelet reprezintă un pas proximal într-o semnalizare mecanică intracelulară care duce la rearanjamente globale citoscheletice.114

Moartea miocitelor (vezi și capitolul 6)

Moartea celulară este un determinant important al remodelării cardiace progresive și al subțierii peretelui VS. O reducere a materialului contractil este o caracteristică proeminentă în insuficiența cardiacă și pierderea miocitelor poate apărea fie prin necroză, fie prin apoptoză.41

Necroza miocitelor: Necroza apare în general în contextul unor evenimente catastrofale, cum ar fi infarctul miocardic sau inflamația, și se caracterizează prin modificări severe ale membranei, eliberarea de produși de degradare a celulelor și infiltrarea polimorfonucleară. Cu toate acestea, pierderea lentă a miocitelor prin necroză este, de asemenea, o caracteristică comună a insuficienței cardiace cronice.40-42-115 În timpul progresiei insuficienței cardiace, există activarea mai multor neurohormoni, inclusiv norepinefrina, angiotensina II și endotelina. Acești neurohormoni sunt direct toxici pentru miocard și s-a dovedit că provoacă necroză a miocitelor la diferite modele animale.116,117 Mai mult, la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, nivelurile circulante ale troponinei sunt adesea crescute, sugerând necroza miocitară continuă. Chiar și concentrațiile plasmatice foarte scăzute ale troponinei sunt predictive ale rezultatelor adverse la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.118

Apoptoza miocitelor: Apoptoza sau moartea celulară programată este un proces de moarte celulară conservat evolutiv, în care celulele mor fără a provoca un răspuns inflamator semnificativ. Există dovezi convingătoare că apoptoza contribuie la progresia insuficienței cardiace. Apoptoza are loc printr-o cascadă de evenimente subcelulare, inclusiv eliberarea citocromului c în citoplasmă și activarea caspelor proteolitice.120 Caspazele activate duc la fragmentarea proteinelor citoplasmatice, inclusiv a aparatului contractil.121 Caspaza 3 (călăul final în cascada apoptotică) a demonstrat performanța de a reduce activarea supraexpresiei sau a lăsat direct contractul de activare. ventriculului.122 Gradul de clivaj miozinei cu caspaze se corelează cu performanța contractilă a inimii.123 S-a propus că eliberarea citocromului c din mitocondrie și pierderea proteinei contractile în celulele vii ale mușchiului cardiac contribuie la disfuncția sistolice.120 Apoptoza este implicată în mai multe puncte ale istoriei cardiace naturale. Aceasta include evenimentele inițiale, cum ar fi ischemia, infarctul, inflamația și acele evenimente care apar mai târziu în disfuncția VS stabilită. Câțiva dintre factorii implicați în patogeneza insuficienței cardiace, cum ar fi întinderea miocardică124, norepinefrina,125 angiotensina II,126,127 factorul de necroză tumorală a (TNF-a) și stresul oxidativ128,129 pot provoca apoptoza.

În timp ce prezența apoptozei miocardice a fost confirmată în insuficiența cardiacă umană în stadiu terminal68,69 și în mai multe modele animale,41,43,66,67 rămân întrebări dacă apoptoza este o cauză sau o consecință a insuficienței cardiace. Apoptoza miocitelor poate fi un factor în tranziția de la insuficiența cardiacă compensată la cea necompensată.121 Acest lucru a fost demonstrat în mai multe modele animale de hipertrofie VS și insuficiență cardiacă induse experimental.130-132 Mai multe studii au demonstrat prezența apoptozei târziu după infarctul miocardic.133-135 În concordanță cu pacienții cu hipocluzie arterială deschisă, cu ocluzie arterială deschisă. arterele tind să aibă mai multă apoptoză în comparație cu cele cu artere patentate legate de infarct. Prezența apoptozei, târziu după infarctul miocardic, se corelează cu agravarea insuficienței cardiace, probabil prin pierderea miocardului funcțional și creșterea remodelării VS. În studiile de autopsie efectuate pe pacienți care mor la 10 până la 60 de zile după IM, apoptoza miocitelor în zonele de infarct și în zonele îndepărtate de locul infarctului s-a dovedit a fi un determinant major al remodelării adverse ale VS.133,136 Acest lucru s-a tradus, în general, în performanțe hemodinamice nefavorabile și rezultate clinice adverse în insuficiența cardiacă.28

Hiperplazia miocitelor (vezi și capitolul 4)

Deși miocitele cardiace sunt în general considerate a fi celule diferențiate terminal, incapabile să se regenereze, replica și înlocui miocardul deteriorat73,74, observații recente pe modele umane și animale sugerează că, în condiții de stres intens și prelungit asupra miocardului, miocitele pot reintra în ciclul celular și se pot replica.137,138. și/sau celulele stem autologe pot regenera funcția într-o inimă rănită anterior.138-140 Există controverse cu privire la potențialul de autoreparare cardiovasculară evidențiată de himerism într-o inimă umană alogrefată. Câțiva cercetători au examinat inimile feminine alogrefe explantate transplantate în primitori de sex masculin umani pentru prezența celulelor pozitive pentru cromozomul Y, fie în vascularizația coronariană, fie în interiorul cardiomiocitelor.141-144

S-au obținut rezultate contradictorii. Glaser et al141 au raportat că regenerarea este posibilă într-o anumită măsură în vascularizația coronariană, dar nu reușește să apară în cardiomiocite.141 În schimb, Quaini și colab.144 au susținut nu numai că regenerarea vasculară are loc, ci și că repararea a până la 30% din miocardul donatorului are loc în decurs de 1 lună de la transplant. Schimbarea de paradigmă, de la dogma miocardului neregenerator la cea a unei inimi care se repară singur, necesită, prin urmare, dovezi și reproducerea ulterioară a datelor.145

Modificări ale proteinelor structurale ale miocitelor (vezi și capitolul 5)

Complexitatea evenimentelor implicate în patogeneza remodelării ventriculare nu poate fi atribuită exclusiv hipertrofiei miocitelor și pierderii celulelor. Miocitele hipertrofiate din inima remodelată în deficiență prezintă, de asemenea, modificări în majoritatea

a proteinelor structurale (Tabelul 15-1).70 Urmează o scurtă descriere a proteinelor structurale (Figura 15-6), modificările care apar în aceste proteine în insuficiența cardiacă și consecințele lor funcționale.

Proteine contractile

Aparatul contractil include miozină cu filament gros și complexe de filament subțire compuse din a-actină, a-tropomiozină și troponine C, I și T. Remodelarea ventriculară implică reglarea transcripțională și translațională a acestor proteine cu consecințe funcționale care rezultă. Alterările mecanoenergetice însoțesc de obicei remodelarea mașinilor contractile. Atașarea și detașarea ciclului crossbridge necesită scindarea ATP. Scăderea activității maxime a ATPazei miofibrilare activate de Ca2+ (cu până la 50%) a fost prima anomalie biochimică descrisă în miocardul uman defectuos147 și reflectă o rată mai lentă a ciclismului încrucișat în punte în starea de defecțiune. O modificare de această amploare este probabil să contribuie important la disfuncția contractilă a miocitelor.

Proteinele scheletului sarcomeric

Aparatul contractil este ținut în registru de diferite proteine localizate în discul Z, banda M a sarcomerului și molecula de filament uriaș titin, care se întinde pe întregul semisarcomer de la discul Z până la linia M. Discul Z este o regiune de cozi suprapuse ale microfilamentelor de actină, reticulate de a-actinină. Linia M este regiunea în care cozile miozinei sunt legate și organizate de proteinele liniei M - miomesină, proteina liniei M și proteina C care leagă miozina. Titina este ancorată cu capătul său N-terminal la discul Z și ajunge în regiunea liniei M cu porțiunea sa de cap C-terminală unde este

TABEL 15—1 I Familii de proteine miocite

Proteine contractile Miozină, a-actină, a-tropomiozină, troponine C, I și T

Scheletul sarcomeric Titin, a-actinină, proteine de linie M: proteină M, proteină C care leagă miozină

Proteine citoscheletice Tubulină, desmină, actină nesarcomeric

Vinculină asociată membranei, talină, distrofină, spectrină, proteine integrine

Proteine ale conexinelor, cadherine, catenine

disc intercalat

Din Kostin S, Heling A, Hein S, et al. Compoziția proteică a miocitului cardiac normal și bolnav. Heart Fail Rev 1998;2:245-260.70interacţionează cu proteina din linia M şi miomesina.148 Se întinde pe discul Z al sarcomerului149 şi se suprapune în regiunea liniei M a sarcomerului150, funcţionând astfel ca un resort molecular şi o sursă de proprietăţi elastice ale cardiomiocitului (figure15-se). Interacțiunea dintre titin și actomiozină sugerează un posibil rol al titinei în mecanismul Frank-Starling al inimii.148 Mai multe studii au raportat că cantitatea de titină este redusă în miocardul pacienților cu cardiomiopatie dilatată și că aceasta ar putea fi responsabilă pentru complianța ventriculară alterată în această afecțiune.112-151. disfuncţie contractilă a inimii dăunătoare.152

Proteinele citoscheletice

Citoscheletul este o rețea complexă de microtubuli (în primul rând tubulină), actină nesarcomerică și filamente intermediare (în primul rând desmină). Tubulina este proteina microtubulilor, care sunt tuburi goale formate din a- și p-tubulină, cu un diametru de 25 nm care înconjoară nucleul și se răspândesc, mai ales în direcția longitudinală, în întreaga celulă. Microtubulii suferă polimerizare și depolimerizare continuă, ceea ce în condiții normale are ca rezultat o relație stabilă între tubulina citosolică liberă și tubulina legată de structură (adică microtubuli). Acest proces dinamic poate fi îmbunătățit sau oprit prin aplicarea unor agenți precum taxol sau colchicina, care, respectiv, favorizează sau împiedică polimerizarea din bazinul de tubulină. În condiții de stare staționară, aproximativ 70% din tubulina totală din celulă este de obicei în formă depolimerizată. Rolurile multifuncționale ale microtubulilor includ mitoza, transportul intracelular, organizarea organitelor, motilitatea celulară, determinarea formei celulei, modularea receptorului și semnalizarea.153

Desmin aparţine familiei de filamente intermediare cu un diametru de 12 până la 15 nm, variind între microtubuli (25 nm) și filamente de actină (8 până la 10 nm). Acesta înconjoară discurile Z și conectează sarcomere, astfel încât acestea să fie menținute în registru în timpul contracției. Filamentele de desmină leagă, de asemenea, miofibrilele între ele, de sarcolemă și de învelișul nuclear.154 Rețeaua de desmină joacă un rol în integritatea structurală subiacentă a miocitelor și participă la procesele de semnalizare necesare pentru integrarea răspunsurilor celulare la stimulii externi și interni.154.

Citoscheletul contribuie substanţial la stabilitatea celulei prin ancorarea structurilor subcelulare, cum ar fi mitocondriile, aparatul Golgi, nucleele și miofibrilele. Proteinele citoscheletului acționează, de asemenea, ca o forţă stabilizatoare și ca mecanotransductori prin conexiunea lor cu proteinele asociate membranei.155 Un sistem strâns de legătură

citoschelet-integrină există și la nivelul sarcolemei, care permite celulelor să răspundă la influențele fizice și biochimice exercitate de către

matricea extracelulară. Când matricea rezistă mișcării, legătura cu citoschelet este întărită printr-un număr crescut de integrine.156 La discul intercalat, citoscheletul este ancorat de locurile de aderență mediată de cadherină între membranele plasmatice adiacente prin catenine și desmoplakine.157.

În cazul miocardului uman defect, atât tubulina, cât și desmina sunt crescute.158 Creșterea acestor proteine are loc în principal în celulele lipsite de miofilamente și, prin urmare, ar putea ajuta la menținerea stabilității celulare. Acumularea de tubulină joacă un rol în anumite modele de hipertrofie de supraîncărcare de presiune.159 În hipertrofia ventriculară dreptă la felină, rezultată din bandarea arterei pulmonare, miocitele izolate prezintă disfuncție contractilă și pierderea complianței.160-162 Aceste modificări sunt însoțite de o creștere a tubulinei totale și polimerizate. Reducerea hiperpolimerizării microtubulilor prin tratamentul cu colchicină inversează rigiditatea miocitelor și normalizează disfuncția contractilă. Tratamentul cu taxol al miocitelor normale hiperpolimerizează tubulina și produce tulburări funcționale similare supraîncărcării cronice de presiune.160-162 Rezultatele acestor studii subliniază rolul citoscheletului în disfuncția contractilă a miocitelor în cel puțin un model de insuficiență cardiacă. Dacă aceasta este o constatare universală în insuficiența cardiacă este discutabil.

Există din ce în ce mai multe rapoarte de cardiomiopatii legate de desmină care au, ca semn distinctiv, depozite anormale de agregate de desmină. S-a demonstrat că o creștere progresivă a proteinei și a filamentelor desmină însoțește tranziția de la hipertrofie la insuficiență cardiacă.163 Supraexpresia și distribuția alterată a desminei au fost observate, de asemenea, în inimile umane cu insuficiență cardiacă congestivă în stadiu terminal în cardiomiopatia dilatată.158 Absența unui sistem intact de filamente de desmină poate fi, de asemenea, implicată în funcția de alterare a cardiomiocitelor cu hipertrofie cardiacă și alterare a dilatației cardiace.164 cantitatea de desmin este o cauză sau o consecință a insuficienței cardiace rămâne de elucidat.

Proteine de disc asociate membranelor și intercalate

Proteinele asociate membranei includ distrofina, vinculina, talina, spectrina și integrinele, care sunt implicate în fixarea sarcomerelor la sarcolema laterală și stabilizarea sistemului tubular T.70-165-166 Recent a fost demonstrat că mutațiile acestor proteine ar putea cauza cardiomiopatie dilatată și conectează intracelulara independentă a actiunii extracelulare.167-1 legarea integrinei155 și joacă un rol important în promovarea acțiunii citoscheletului ca forță stabilizatoare și ca mecanotransductor.170

Discul intercalat este format din trei tipuri diferite de membrane specializate: fasciae adherens, desmozomi și gap jonctions.171 Fasciae adherens stabilesc conexiunile longitudinale cu filamentele contractile. Desmozomii sunt conexiuni cu desmină intracelulară prin intermediul desmoplakinelor, iar joncțiunea gap constă din conexine care se întind pe membrană. Joncțiunile gap sunt responsabile pentru răspândirea ordonată a excitației electrice de la un miocit la altul în inimă. Proteinele canalului de joncțiune interzisă sunt denumite „conexine". Conexine diferite prezintă proprietăți biofizice diferite. Remodelarea joncțiunii gap și a expresiei conexinei este o caracteristică vizibilă a insuficienței cardiace congestive umane și a altor afecțiuni cardiace cu tendință aritmică. Remodelarea joncțiunilor gap și a nivelurilor reduse de conexine43 pot contribui la încetinirea conducerii.172,173 Dovezile din studiile pe animale de experiment întăresc cazul că remodelarea joncțiunilor gap este un determinant cheie al aritmiilor la inima bolnavă.174-175.

ALTERĂRI ÎN COMPARTIMENTUL NONMIOCITAR

Deși din punct de vedere istoric este considerată o structură statică, acum se recunoaște că matricea extracelulară miocardică (ECM) este un micromediu complex care conține o mare

portofoliu de proteine ale matricei, molecule de semnalizare, proteaze, 239 și tipuri de celule care joacă un rol fundamental în procesul de remodelare miocardică.28,176-178.

În afară de compartimentul miocitelor, inima care suferă de insuficiență cronică este caracterizată prin iterații în matricea extracelulară (ECM), în special prin formarea de țesut fibros.65 O astfel de acumulare adversă de ECM crește rigiditatea miocardică CH 15 și afectează comportamentul contractil.179

Remodelarea matricei extracelulare (vezi capitolul 5)

Matricea extracelulară a inimii este alcătuită dintr-un număr de proteine structurale, inclusiv colagen fibrilar, cantități mai mici de elastină și peptidele de semnalizare laminină și fibronectină. Țesătura complexă de colagen 3D, constând în principal din colagen de tip I, interconectează miocitele individuale printr-un aranjament colagen-integrină-citoscheletic-miofibrilă. Această rețea susține miocite cardiace în timpul contracției și relaxării și oferă, de asemenea, un mecanism pentru traducerea scurtării miocitelor individuale și generarea de forță în contracție ventriculară; este, de asemenea, responsabil pentru o mare parte din rigiditatea diastolică pasivă a ventriculului.180 Atât în studiile la om, cât și la animale, remodelarea progresivă și disfuncția VS sunt asociate cu modificări semnificative ale ECM.181-184.

Caracteristica structurală a hipertrofiei prelungite de suprasarcină de presiune este acumularea semnificativ crescută de colagen între miocite individuale și fasciculele miocitelor (Figura 15-7).185,186 Astfel, arhitectura foarte organizată a ECM este înlocuită cu o ECM îngroșată, prost organizată, legată de capacitatea scăzută de degradare și turnover a ECM. Această depunere „reactivă" de colagen este caracterizată atât de fibroză perivasculară, cât și de fibroză interstițială.180,187,188 Nu este clar dacă inițierea fibrozei

reactive este declanșată de ischemia miocardică sau de activarea locală a peptidelor trofice, cum ar fi angiotensina II, aldosteronul și catecolaminele, ceea ce are ca rezultat expresia factorului de creștere și transformare relativă a fibrozei sequențiale1. creșterea colagenului I.187-189 În timp ce acumularea de ECM cu hipertrofie de suprasarcină de presiune nu este exclusivă pentru colagen, aceste studii structurale inițiale au dat naștere termenului generic pentru acest proces de remodelare extracelulară ca fibroză miocardică. Studiile de autopsie și biopsie ale pacienților cu hipertensiune cronică severă sau stenoză aortică arată frecvent modificări în arhitectura colagenului și o creștere severă a procentului de fibroză care ocupă miocardul. diastola.186,191,192 Într-adevăr, dovezile clinice sugerează că acumularea progresivă de ECM și disfuncția diastolică sunt mecanisme fiziopatologice importante care stau la baza insuficienței cardiace la pacienții cu hipertrofie de supraîncărcare de presiune.193,194.

În hipertrofia supraîncărcării de volum din cauza preîncărcării persistente crescute, apare un model mult diferit de remodelare a ECM. În modelele animale mari de hipertrofie cu supraîncărcare de volum datorată regurgitării mitrale cronice, procesul de remodelare a VS este însoțit de o pierdere distinctă a fibrilelor de colagen din jurul miocitelor individuale.87,195-198 Aceste modificări ale suportului ECM sunt asociate cu modificări ale geometriei miocitelor izolate ale VS, unde celulele cardiace cresc în lungime. Micrografiile electronice cu scanare reprezentative luate dintr-un model de regurgitare mitrală canină195 sunt prezentate în Figura 15-8 și demonstrează diferențele profunde în structura și compoziția ECM în comparație cu miocardul normal și cea a hipertrofiei de supraîncărcare de volum. Activitatea proteolitică crescută a ECM contribuie probabil la conținutul și suportul redus de ECM și, prin urmare, facilitează procesul general de remodelare a VS.178

Deși mecanismele prin care degradarea crescută a colagenului favorizează dilatarea VS și disfuncția globală a VS nu sunt complet clare, dizolvarea țesăturii de colagen poate duce la o elasticitate crescută și poate contribui la alunecarea fibrelor musculare și, prin urmare, la creșterea dimensiunii camerei.191 Pierderea suporturilor de colagen care conectează miocitele individuale ar putea, după cum vom vedea mai târziu, să prevină dezvoltarea forței în contracția mea cardiacă. scăderea performanței sistolice miocardice.

ECM și, în special, colagenul sunt sub controlul dinamic al două seturi de proteine: cele care favorizează degradarea și cele care tind să o inhibe. Dizolvarea sau degradarea colagenului este în principal legată de activarea metaloproteinazelor matriceale (MMP), o familie de proteine care conțin zinc care include colagenaze, gelatinaze, stromelizine și tipuri de membrană de MMP.178 MMP-urile active pot suferi autodigestie și, prin urmare, își pot pierde activitatea proteolitică. Cu toate acestea, cinetica acestui proces nu este pe deplin înțeleasă și poate fi variabilă pentru diferite MMP și condiții. Un punct de control mai critic al activității MMP este prin inhibarea enzimei activate prin acțiunea unui grup de inhibitori specifici de MMP denumiți inhibitori de țesut ai metaloproteinazelor (TIMP).178 Există patru specii de TIMP cunoscute dintre care TIMP-1 și TIMP-2 au fost cele mai studiate.

Timpsul sunt proteine cu greutate moleculară mică care se pot complexa necovalent, cu eficiență ridicată, la MMP active, inhibând activitatea lor.199-200.

În timp ce mecanismele care contribuie la modificările nivelurilor plasmatice de MMP rămân speculative, începe să apară o asociere între modificările nivelurilor plasmatice de MMP cu remodelarea adversă a LV. De exemplu, într-un substudiu Framingham Heart, s-a demonstrat că nivelurile plasmatice crescute de MMP-9 au fost asociate cu dilatarea VS.201 Mai exact, nivelurile plasmatice mai mari de MMP-9 au fost asociate cu un risc de aproximativ două ori mai mare de remodelare adversă a VS.

Modificările nivelurilor plasmatice ale TIMP-1 au fost studiate în mai multe studii cardiovasculare la scară largă.201'202 Nivelurile plasmatice crescute ale TIMP-1 s-au dovedit a fi asociate cu factori majori de risc cardiovascular și cu prezența hipertrofiei VS în cadrul Framingham Heart Study. Nivelurile de TIMP observate în aceste studii vor fi influențate de cauza de bază a procesului bolii cardiovasculare și, prin urmare, vor fi necesare studii viitoare. În plus, aceste studii au măsurat doar nivelurile plasmatice de MMP și TIMP la un moment dat și modul în care relația temporală cu istoria naturală a procesului de remodelare a VS și progresia către insuficiența cardiacă rămâne de stabilit. Cu toate acestea, aceste studii oferă dovezi suplimentare pentru a susține utilitatea potențială a profilării MMP și TIMP plasmatice în ceea ce privește prognosticul.

Fibroza miocardică

Fibroza în insuficiența cardiacă este un proces activ continuu de creștere a concentrației de colagen și nu doar un răspuns la leziunile miocitelor.179 Există două tipuri de fibroză: reparatorie și reactivă. Fibroza reparatorie apare ca raspuns la o pierdere de material miocardic si este in principal interstitiala. În schimb, fibroza reactivă se observă în absența pierderii celulare ca reacție la modificări ale încărcăturii miocardice sau inflamației și este în primul rând perivasculară. În timpul remodelării ventriculare, fibroza reactivă și reparatoare coexistă de obicei. După infarctul miocardic, fibroza reparatorie este organizată ca o cicatrice și este înconjurată de fibroză reactivă și hipertrofie a miocitelor.203

Mecanismele responsabile de fibroză sunt încă controversate. Fibroza nu este indusă direct de întindere sau suprasarcină mecanică. Supraîncărcarea cronică de volum datorată antrenamentului, defectului septal atrial sau insuficienței aortice nu este însoțită de fibroză ventriculară.204-205 În schimb, supraîncărcarea cu presiune este asociată frecvent cu fibroză. S-a propus că fibroza ventriculară observată în hipertensiunea arterială este cauzată de factori asociați legați de această afecțiune, cum ar fi ischemia206 și neurohormonii.179 Factorii umorali, în special cei ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, sunt considerați responsabili de fibroză. Angiotensina II și aldosteronul au fost implicate în acest proces, deoarece stimulează sinteza colagenului în fibroblastele cardiace cultivate, iar angiotensina II inhibă degradarea colagenului.207-208.

Fibroza miocardică are o serie de efecte dăunătoare asupra funcției cardiace. O creștere de două ori până la trei ori a conținutului de colagen miocardic modifică proprietățile de

umplere ventriculară în special prin creșterea rigidității diastolice; o creștere de patru ori sau mai mare a fibrozei afectează și funcția sistolică.209 Fibroza contribuie la apariția aritmiilor ventriculare deoarece acumularea disproporționată de colagen creează heterogenitate electrică miocardică. Fibroza este, prin urmare, unul dintre determinanții biologici majori ai problemelor fatale în remodelarea cardiacă, inclusiv insuficiența cardiacă congestivă, aritmiile severe și moartea subită.

Microvasculatură coronariană

Un alt factor care poate contribui la remodelarea și disfuncția progresivă a VS este creșterea inadecvată a microvasculaturii miocardice care însoțește hipertrofia miocardică. Acest lucru are ca rezultat o reducere a densității capilare în miocardul neinfarct hipertrofiat de la distanță și crește distanța medie de difuzie a oxigenului de la peretele capilar la mitocondriile miocitelor.82,210 Aceste anomalii structurale sunt, de asemenea, însoțite de o scădere funcțională a rezervei vasculare coronariene.211 Astfel, anomaliile funcționale ale microvasculare ar putea contribui la nivelul vascularizației progresive și a anomaliilor funcționale ale LV. dilatarea și remodelarea care apare în timpul dezvoltării insuficienței cardiace cronice.

MODIFICĂRI ÎN FUNCȚIA CONTRACTILĂ A MIOCITĂRII (vezi capitolul 3)

Aceste anomalii includ modificări ale proteinelor contractile sau ale elementelor lor de reglare,146 modificări ale căii de semnalizare a receptorului P-adrenergic cu reglarea în jos a receptorului P-adrenergic,212 o creștere a kinazei receptorului P-adrenergic,213 defecte energetice,214 și modificări ale proteinelor citoscheletice158. reticulului Ca2+-atpaza (SERCA2a) și o creștere a schimbătorului Na+/Ca2+.43,215,216 Este de așteptat ca astfel de modificări să provoace disfuncție contractilă progresivă a miocitelor. Într-adevăr, funcția contractilă a miocitelor izolate din insuficiența cardiacă terminală la modele umane și diverse animale este adesea anormală.81,217-219 În modelele de hipertrofie concentrică, cea mai timpurie modificare este încetinirea relaxării miocitelor care se manifestă chiar înainte de apariția insuficienței cardiace manifeste. tranzitorii.220-224 Aceste defecte contractile au fost legate de modificări biochimice subiacente ale proteinelor de manipulare a Ca2+, o scădere a SERCA2a și o creștere a schimbătorului Na+/Ca2+.215,216 În astfel de condiții, prin urmare, disfuncția globală a VS ar putea fi explicată pe baza defectelor contractile miocitelor.

Astfel, există o pondere considerabilă de dovezi că una sau alta funcție celulară poate fi anormală în miocitul cardiac al diferitelor modele de insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, nu există nicio indicație a vreunei căi finale comune unice care să fie universal responsabilă pentru disfuncția contractilă în miocitele izolate ale inimii în deficiență. Într-adevăr, în anumite modele de insuficiență cardiacă, funcția contractilă a miocitelor poate fi păstrată în ciuda funcției globale deprimate ale VS. Într-un astfel de model, șobolanii la 6 săptămâni după infarctul miocardic au dezvoltat remodelare semnificativă și disfuncție globală a VS.85 Miocitele izolate din aceste inimi au prezentat hipertrofie excentrică și o creștere a lungimii miocitelor care s-a corelat bine cu volumul VS. În ciuda remodelării globale și a disfuncției

VS, totuși, aceste miocite hipertrofiate au prezentat o funcție contractilă normală într-o varietate de condiții, inclusiv creșterea frecvenței de stimulare, calciu extracelular, izoproterenol și încărcare vâscoasă.43,85,225 În mod similar, hipertrofia de supraîncărcare de volum asociată cu fistula AV la pisici a fost raportată că a apărut fără modificări ale contractiei miocitei.

Cum putem explica disfuncția globală a VS în ciuda funcției contractile conservate a miocitelor? Prima modalitate prin care funcția pompei poate fi deprimată cu funcția normală a miocitelor este legată de pierderea miocitelor cardiace. După cum am văzut, pierderea miocitelor poate apărea în mod acut (de exemplu, în urma unui infarct miocardic sau cronic în timpul procesului de remodelare prin moartea celulelor necrotice sau apoptotice). Oricum ar fi, pierderea miocitelor care rezultă într-o cameră LV cu pereți subțiri și dilatată, cu creșterea concomitentă a stresului peretelui, ar putea dezvolta o disfuncție a pompei, independent de funcția contractilă a miocitelor. Un al doilea mecanism posibil este legat de ruperea crescută a colagenului și pierderea suporturilor de colagen care conectează miocitele individuale (vezi Figura 15-8). Acest lucru ar avea efectul de sub-legare a miocitelor, prevenind ca forța generată de miocitele care se contractează în mod normal să fie transmise la perete, rezultând o performanță sistolica globală redusă. Un studiu recent conceput pentru a testa această ipoteză la mușchii papilari izolați de la șobolani normali și la pisici hipertrofiate cu suprasolicitare de presiune a constatat că perturbarea acută a colagenului fibrilar ECM, de către MMP activată de plasmină, a dus la o reducere severă a generării de forță. contracția cardiomiocitelor în dezvoltarea forței miocardice și această întrerupere a ECM ar putea explica performanța sistolică VS deprimată, în ciuda prezenței funcției contractile normale a miocitelor.

MODIFICĂRI ÎN STRUCTURA ȘI FUNCȚIA GLOBALĂ

Efectele mecanice ale remodelării VS au pus în mișcare mai multe consecințe dăunătoare auto-susținute. Pe măsură ce ventriculul se mărește, geometria VS se modifică de la o elipsă prolata normală la o formă sferică sau globulară dezavantajoasă din punct de vedere mecanic (Figura 15-9). Rezultatul este o creștere a stresului peretelui meridional228, o distribuție anormală a scurtării fibrelor, o creștere a consumului de oxigen228,229 și o bioenergetică anormală a miocardului.214 Forma sferică a ventriculului stâng duce la dilatarea inelului atrioventricular și la întinderea mușchilor papilari, ceea ce duce la scăderea funcțională a mitrală23. ieșire. Mai mult decât atât, volumul și presiunea finală diastolică mare a VS promovează ischemia subendocardică care agravează disfuncția VS și activarea neurohormonală, scade capacitatea de efort231 și crește riscul de aritmii ventriculare.232 Astfel se inițiază o spirală descendentă de agravare a insuficienței cardiace care se termină cu moartea pacientului.

ECHO LV Masa 206 g   ECHO LV Masa 288 g

Masă/vol, 1,1; fără MR Mass/vol, 0,9; 3+ Domnule

FIGURA 15-9 Remodelarea ventricularului stâng (LV) în timp. Angiografia ventriculară stângă în proiecția oblică anterioară dreaptă a unui pacient la 1 lună după infarct miocardic acut (martie 1996) și 2 ani mai târziu (aprilie 1998). Rețineți că la 2 ani după infarct, volumul telediastolic (EDV) a fost de trei ori normal, volumul telesistolic (ESV) a fost de cinci ori normal, volumul stroke (SV) a fost scăzut și a existat o scădere suplimentară a fracției de ejecție (FE). A existat o scădere a raportului masa-volum ventriculară în timp, sugerând o creștere suplimentară a tensiunii pe perete. Forma globulară a contribuit la insuficiența mitrală severă.

BAZELE STRUCTURALE ALE INSUFICIENTEI CARDIACA

În discuția anterioară am văzut că dezvoltarea și agravarea insuficienței cardiace clinice este legată de dilatarea ventriculară progresivă. S-a sugerat că, pe măsură ce ventriculul se dilată, poate exista o reducere obligatorie a scurtării miocardice sau a fracției de ejecție pentru a menține un volum de ejecție optim.233 O fracție de ejecție nemodificată dintr-un ventricul stâng dilatat ar putea elibera un volum mare și potențial dăunător în sistemul vascular. Mecanismele homeostatice responsabile pentru un astfel de model conceptual nu sunt clare, dar pot fi legate de prevenirea unei presiuni mari a pulsului de a deteriora sistemul vascular. Conform acestui punct de vedere, modificările structurale ale arhitecturii VS și creșterea volumului VS sunt anomaliile primare care au ca rezultat mișcarea redusă a peretelui, mandatată pentru a genera un volum de stroke normal dintr-un volum mare end-diastolic.233 Prin urmare, această vedere contestă conceptul tradițional conform căruia disfuncția contractilă duce la dilatarea camerei. Faptul că volumul stroke este, în general, menținut constant, deși la un nivel mai scăzut decât normal, pe o gamă relativ mare de volume telediastolice susține această ipoteză (Figura 15-10).

REMODELARE COMPENSATORIE VERSUS MALADAPTIVĂ

O întrebare fundamentală care trebuie abordată înainte de a începe o strategie de inversare a remodelării miocardice hipertrofice și structurale este dacă remodelarea este bună sau rea. De multe ori se face distincția între un proces compensator (adaptativ) și unul decompensator (maladaptativ). Organismul nu este dotat cu niciun mecanism care să facă distincția între efectul răspunsului său la un stimul acut și efectele finale ale acelui răspuns atunci când stimulul este menținut pe o perioadă prelungită de timp. O componentă adaptivă permite inimii să mențină funcția ca răspuns la suprasolicitarea presiunii sau a volumului în faza acută a leziunii cardiace.234 Distensia acută a miocardului viabil și funcționarea mecanismului Frank-Starling, printr-o creștere a lungimii sarcomerului, sunt, prin urmare, răspunsuri benefice cu totul adecvate. De asemenea, creșterea activității cronotrope și inotrope prin stimularea receptorilor adrenergici care tinde să mențină funcția pompei în timpul pierderii bruște a țesutului contractil poate fi considerată compensatorie. Dilatarea progresivă a ventriculului stâng după infarctul miocardic poate ajuta, de asemenea, la menținerea volumului vascular cerebral

fața funcției contractile reduse și a fost considerat un răspuns adaptativ și compensator.3-235 În aceste circumstanțe, totuși, o creștere a volumului VS nu se datorează întinderii

sarcomerului, ci datorită adăugării de noi sarcomere într-o serie85 și, prin urmare, nu este un mecanism de creștere a contractilității pe baza mecanismului Frank-Starling. O astfel de remodelare progresivă și dilatare a VS nu se normalizează, dar crește stresul peretelui și este asociată cu un prognostic nefavorabil.19,235 În plus, prevenirea dilatării VS foarte precoce cu utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și a p-blocantelor nu are nicio consecință hemodinamică dăunătoare.236-238 Sharpe și colab. Remodelarea VS cu inițierea precoce a inhibitorilor ECA este de fapt asociată cu o creștere mai mare a volumului vascular cerebral în comparație cu un placebo. În plus, prevenirea remodelării prin inițierea precoce a unui inhibitor ECA sau p-blocant, după infarct miocardic, în populații selectate cu disfuncție VS31,34 și chiar în populații neselectate239 este asociată cu o reducere semnificativă a mortalității și morbidității. chiar începe și ar trebui să fie o țintă pentru terapia agresivă antiremodelare.

În schimb, o creștere a masei ventriculare care ajută la normalizarea stresului peretelui în stenoza aortică și hipertensiunea arterială poate fi un răspuns compensator adecvat. Deoarece stresul sistolic (postîncărcare) este un factor determinant major al performanței de ejecție, normalizarea stresului sistolic ajută la menținerea unei fracții de ejecție normale, generând în același timp niveluri ridicate de presiune sistolice.12 Cu toate acestea, hipertrofia VS s-a dovedit a fi un factor de risc independent important pentru mortalitate și morbiditate. pentru a menține un volum mare, care este necesar de volumul regurgitant. Până când supraîncărcarea inițială a volumului și a presiunii este egalată de o hipertrofie adecvată, procesul poate fi considerat adaptativ și compensator. În cele din urmă, cu dilatarea progresivă are loc o nepotrivire și procesul devine dezadaptativ și decompensator, iar insuficiența cardiacă devine manifestă clinic.242,243 Nu există date care să indice când are loc trecerea de la remodelarea posibilă adaptativă la remodelarea dezadaptativă; se poate aștepta ca o astfel de tranziție și cursul ei în timp să varieze foarte mult. Cu toate acestea, odată stabilită dincolo de o anumită fază, este probabil ca remodelarea efectiv

contribuie la progresia insuficienței cardiace. Astfel, dacă remodelarea este benefică sau dăunătoare nu poate fi privită ca un proces stereotip. Provocarea de azi este de a putea profita de caracteristicile adaptative ale răspunsului hipertrofic în timp ce eliminăm, sau cel puțin minimizând, consecințele dezadaptative.

REMODELARE INVERSĂ (vezi capitolul 8)

„Remodelarea inversă" este un concept relativ nou, în care dilatarea progresivă a VS și deteriorarea funcției contractile nu sunt pur și simplu oprite, ci parțial inversate. Două întrebări importante sunt legate de problema remodelării inverse: „Au miocitele capacitatea de a elimina sarcomerei?" și „Există vreo linie temporală dincolo de care nu se poate realiza remodelarea inversă?" O serie de linii de dovezi din experimente chirurgicale și farmacologice au confirmat că este posibilă regresia hipertrofiei miocitelor cu îndepărtarea sarcomerelor. Există, totuși, date insuficiente pentru a aborda a doua întrebare. Se crede că la începutul istoriei naturale a tranziției de la hipertrofie la insuficiență, remodelarea este reversibilă, în timp ce mai târziu, odată cu dezvoltarea fibrozei extinse, acumularea de proteine citoscheletice și pierderea filamentelor contractile, se instalează un proces

ireversibil.112 S-a demonstrat că mai multe abordări terapeutice pentru insuficiența cardiacă opresc sau chiar inversează procesul de remodelare.

Abordări farmacologice

Au fost efectuate mai multe studii experimentale, care vizează în primul rând modularea răspunsurilor neurohormonale, pentru a determina dacă remodelarea stabilită a unui ventricul stâng deteriorat ar putea fi inversată farmacologic. Este bine cunoscut faptul că inhibarea sistemului renină-angiotensină îmbunătățește remodelarea cardiacă.244-245 McDonald și colab.246 au arătat că inhibarea ACE și blocarea receptorilor ^-adrenergici pot inversa remodelarea ventriculară stabilită într-un model canin de afectare discretă a miocardului. grupurile tratate cu p-blocante comparativ cu grupul martor.246 Tamura și colab.247 au raportat că administrarea de blocanți ai receptorilor angiotensinei II de tip 1 a produs o remodelare inversă semnificativă a volumului miocitelor, lungimii și ariei secțiunii transversale la șobolanii cu insuficiență cardiacă hipertensivă spontan. În acest studiu, dimensiunile miocitelor au fost reduse sub valorile pretratament, sugerând o remodelare inversă adevărată, mai degrabă decât o progresie pur și simplu oprită a hipertrofiei miocitelor.247 Xu și colab.248 au studiat efectul losartanului blocant al receptorului de angiotensină II combinat cu antrenamentul fizic în modelul de șobolan postinfarct și au demonstrat că antrenamentul după infarct miocardic oferă efectul de remodelare și remodelare a proteinei cardiace benefice asupra funcției genului cardiac. expresii care reglează fibroza miocardică, în timp ce astfel de efecte au fost doar ușor îmbunătățite prin combinația de efort și losartan.248

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE).

Prima clasă de medicamente care sa dovedit a afecta în mod benefic remodelarea și rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă au fost inhibitorii ECA. În mai multe studii efectuate atât la pacienți asimptomatici, cât și la pacienți simptomatici cu fracție de ejecție redusă, inhibitorii ECA au atenuat creșterea progresivă a volumului telediastolic și telesistolic.32-236-249-251.

f-blocante

Spre deosebire de inhibitorii ECA care atenuează remodelarea VS, utilizarea p-blocantelor este asociată cu reducerea semnificativă a volumelor ventriculare și îmbunătățirea funcției globale a VS.

(reverse remodeling).30-31-33-252 S-a demonstrat că p-blocantele reduc apoptoza miocardică, ceea ce, cel puțin parțial, ar putea explica efectul favorabil asupra remodelării ventriculare.253

Blocante ale receptorilor de aldosteron

S-a demonstrat că blocanții receptorilor de aldosteron inversează remodelarea VS în urma infarctului miocardic și la pacienții CH 15 cu insuficiență cardiacă.254,255 Studiul 4E-Left

Ventricular Hypertrophy Study256 a utilizat RMN cardiac pentru a compara regresia masei VS de către blocantul selectiv aldosteronului eplerenonă cu pacienții cu inhibitor ECA de enalapril și hipertrofie în combinație cu ealaprilen și non-hiper-enalapril. hipertrofie VS. Eplerenona a fost la fel de eficientă ca enalaprilul în regresia hipertrofiei VS și controlul tensiunii arteriale. Combinația de eplerenonă și enalapril a fost mai eficientă în reducerea masei VS și a tensiunii arteriale sistolice decât eplerenonul în monoterapie.256 Într-un studiu clinic cu un singur loc, Chan și colab.257 au demonstrat recent cu rezonanță magnetică cardiacă în serie (CMR) că adăugarea spironolactonei la candesartan are efecte benefice semnificative la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică moderată la remodelarea VS moderată.

Blocante ale receptorilor de angiotensină

Mai multe studii recente au demonstrat efectul benefic al blocantelor receptorilor de angiotensină (BRA) asupra remodelării VS. În Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), 258.259 terapia cu valsartan a atenuat remodelarea VS.260 Stratificarea după severitatea inițială a remodelării a arătat că pacienții cu mărire mai proastă a VS și funcție sistolică prezintă cel mai mare risc pentru un eveniment, totuși par să obțină cel mai mare efect antiremodelare și beneficiu clinic cu tratamentul cu valsartan261. studiul262 a arătat că reducerea masei VS prin blocarea angiotensinei II a fost independentă de reducerea tensiunii arteriale, ceea ce indică faptul că inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron a adăugat beneficii dincolo de controlul tensiunii arteriale.262

Combinație dinitrat de izosorbid/hidralazină

În primul studiu privind Vasodilatator-Heart Failure Trial (V-HeFT-I), dinitratul de izosorbid 263 combinat cu terapia cu hidralazină în comparație cu placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați numai cu digoxină și diuretic a dus la o creștere susținută a fracției de ejecție VS care a fost asociată cantitativ cu o supraviețuire îmbunătățită. a inhibitorilor ACE și p-blocantelor.264,265

Transplantul de celule (vezi capitolul 4)

Ultimul deceniu a cunoscut o explozie a activității în domeniul transplantului de celule după leziuni miocardice. Primul studiu de control care folosește celule stem din măduva osoasă a fost publicat de Strauer și colab. în 2002.266 Zece pacienți au fost tratați cu celule mononucleare intracoronare de măduvă osoasă (BMMNC) timp de 7 zile după ce au suferit un infarct miocardic. Trei luni mai târziu, pacienții tratați au prezentat o scădere a dimensiunii infarctului în comparație cu martorii. Acest studiu a fost urmat de studiul TOPCARE-AMI (Transplantation Of Progenitor Cells And Regeneration Enhancement in Acute Myocardial Infarct), care a evidențiat îmbunătățirea funcției ventriculare după tratamentul fie cu BMMNC, fie cu celule progenitoare endoteliale circulante. îmbunătățirea funcției ventriculare la pacienții cu infarct miocardic după tratamentul cu BMMNC; totuși, acest efect nu a fost susținut la 18 luni.269,270 Cele mai mari două studii randomizate,

ASTAMI271 și Repair-AMI,272 au fost publicate în 2006. Folosind protocoale similare, studiul ASTAMI nu a arătat niciun

244 ameliorarea FEVS la 6 luni, în timp ce Repair-AMI a arătat o creștere cu 5,5% a FEVS medie în grupul tratat

Am comparat cu 3% la controlul la 4 luni.271-272 Grupul tratat cu BMMNC din studiul Repair-AMI a demonstrat, de asemenea, o scădere semnificativă statistic a criteriului final combinat de deces, recurență a infarctului miocardic și spitalizare CH 15 pentru insuficiență cardiacă; cu toate acestea, rata generală a evenimentelor în ambele grupuri a fost scăzută (12 evenimente în grupul de control, 2 evenimente în grupul tratat).272 Astfel, nu există un consens dacă terapia celulară funcționează. Sunt necesare studii clinice bine concepute pentru a defini în continuare cea mai bună populație de celule care trebuie utilizată, tehnica de livrare și momentul cel mai adecvat al terapiei celulare după un infarct miocardic acut.

Abordări chirurgicale (vezi capitolul 55)

Au fost dezvoltate mai multe proceduri chirurgicale „convenționale" pentru a inversa cercul vicios al remodelării ventriculare care însoțește insuficiența cardiacă sistolica, cu scopul de a îmbunătăți simptomele și supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă. Detaliile celor mai obișnuite metode chirurgicale utilizate în prezent pentru a opri sau inversa remodelarea cardiacă depășesc domeniul de aplicare al acestui capitol și sunt discutate în altă parte.273 În 2002, Institutul Național de Inimă, Plămân și Sânge a finanțat studiul Tratamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice (STICH)275 pentru a aborda două întrebări stringente de gestionare a pacienților cu insuficiență arterială coronariană presantă cu insuficiență arterială coronariană. și disfuncție ventriculară stângă. În primul rând, este chirurgia contemporană de bypass coronarian (CABG) superioară terapiei medicale contemporane în prelungirea supraviețuirii la acești pacienți? În al doilea rând, printre pacienții cu disfuncție semnificativă a peretelui anterior VS, adăugarea reconstrucției ventriculare chirurgicale la CABG îmbunătățește supraviețuirea fără spitalizare? Rezultatele primare ale primei ipoteze sunt de așteptat să fie publicate în 2011. Rezultatele rezultatelor primare ale celei de-a doua ipoteze au fost publicate recent și au arătat că adăugarea reconstrucției ventriculare chirurgicale la CABG a redus volumul ventricularului stâng, în comparație cu CABG singur. Totuși, această modificare anatomică nu a fost asociată cu o îmbunătățire mai mare a simptomelor sau toleranței la efort sau cu o reducere a ratei de deces sau spitalizare pentru cauze cardiace.275

Îndepărtarea stresului hemodinamic la pacienții fie cu stenoză aortică, fie cu insuficiență aortică după înlocuirea valvei aortice s-a dovedit a fi asociată cu o îmbunătățire hemodinamică semnificativă și o scădere a masei VS.276 Villari și colab.277 au analizat rezultatele hemodinamice și biopsiei ale VS înainte și după înlocuirea valvei aortice la pacienții cu boală de valvă aortică. Acești pacienți au avut inițial hipertrofie masivă a VS și depunere severă de colagen. Rezultatele au demonstrat că aproape normalizarea încărcăturii sistolice determină o reducere rapidă a hipertrofiei miocitelor și a masei VS în câteva săptămâni după înlocuirea valvei.277 În această fază incipientă a regresiei

hipertrofiei miocitelor, s-au observat puține modificări în colagen și matrice. Cu toate acestea, după luni și ani de la înlocuirea valvei, a avut loc regresia fibrozei interstițiale, ducând la aproape normalizarea atât a masei musculare, cât și a conținutului de țesut fibros. Această regresie rapidă inițială a hipertrofiei și regresia ulterioară a fibrozei a fost însoțită de o îmbunătățire a funcției ventriculare și a capacității de efort.277 Într-un model experimental de fistulă aorto-cavă la șobolani, Gerdes și colab.278 au demonstrat că miocitele posedă mașinaria necesară pentru a îndepărta sarcomerei recent adăugați într-o serie, returnând funcția alterată a pompei și valorile ventriculare dilatate27.

Există acum dovezi convingătoare că descărcarea prelungită, aproape completă a ventriculului stâng cu utilizarea unui LVAD este asociată cu reducerea apoptozei miocardice279 și remodelarea structurală inversă95,280-282 care poate fi însoțită de îmbunătățirea funcțională.283-285 Cu toate acestea, recuperarea care este suficientă pentru a permite explantarea dispozitivului a fost suficientă pentru a permite doar 2%45 observare. pacienți din diverse serii,286-291 cu o incidență relativ mare a recidivei precoce.286 Birks și colab.292 au combinat recent terapia mecanică și farmacologică (adăugarea agonistului de receptori adrenergici |32 clenbuterol la terapia standard pentru insuficiență cardiacă) la 15 pacienți cu insuficiență cardiacă severă datorată frecvenței crescute de remodelare a cardiopatiei neischemice și reversare a cardiopatiei susținute. și insuficiența cardiacă.292 Reproductibilitatea și durabilitatea acestor constatări cu un singur centru, precum și mecanismele care contribuie la constatări, necesită studii suplimentare pe diferite grupuri de pacienți.

Abordarea resincronizării cardiace

(vezi capitolul 47)

Efectele benefice ale terapiei de resincronizare cardiacă (CRT) asupra supraviețuirii, clasa funcțională a New York Heart Association (NYHA), capacitatea de efort și calitatea vieții sunt asociate cu o îmbunătățire semnificativă a remodelării VS încă de la 1 lună după implantarea dispozitivului,293-295 cu o reducere progresivă suplimentară a volumelor VS peste 1 an la pacienți selectați.296,297 a demonstrat o reducere precoce și susținută a NT-pro-BNP cu CRT care s-a corelat cu îmbunătățirea dimensiunii VS și a fracției de ejecție și a insuficienței mitrale.298

Dispozitive de constrângere cardiacă

Studiile preclinice au demonstrat că izolarea ventriculară pasivă cu dispozitive de constrângere cardiacă oprește remodelarea ventriculară progresivă299-301 și îmbunătățește funcția și structura miocitelor, așa cum se caracterizează prin contracția și relaxarea miocitelor îmbunătățite, scăderea hipertrofiei miocitelor și scăderea fibrozei interstițiale299,301. modifică geometria VS și structura miocardică după infarctul miocardic.302-304 Studiile clinice au arătat ameliorarea simptomelor și îmbunătățirea dimensiunilor camerei ventriculului stâng și a fracției de ejecție cu dispozitivul de suport cardiac Acorn CorCap.305,306.

Abordarea antrenamentului cu exerciții (vezi capitolul 57)

Deși există din ce în ce mai multe dovezi că antrenamentul fizic poate modifica în mod benefic cursul remodelării post-infarct miocardic și morbiditatea și mortalitatea aferente acesteia,307-309 întrebarea când să începeți antrenamentul după infarct miocardic rămâne controversată. Studiile experimentale folosind un model de șobolan cu infarct miocardic transmural au arătat că exercițiul care începe la 24 de ore până la 7 zile după infarctul miocardic are ca rezultat subțierea și extinderea infarctului. Wan și colab.314 au căutat să determine dacă începerea exercițiului la 1 sau 6 săptămâni după infarctul miocardic ar afecta remodelarea miocardică în mod diferit și au descoperit că exercițiul care începe devreme sau târziu după infarctul miocardic afectează remodelarea miocardică și funcționarea în mod similar314.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, s-a dovedit că antrenamentul fizic îmbunătățește consumul maxim de oxigen, forța musculară și masa, clasa funcțională NYHA, calitatea vieții și supraviețuirea. în capacitatea de efort.320 Antrenamentul fizic este acum recomandat pentru pacienții cu simptome de insuficiență cardiacă ușoare până la moderate.321,322 Haykowsky și colab.323 au efectuat o meta-analiză pentru a determina

efectul antrenamentului cu exerciții și al tipului de exercițiu (aerobic vs. forță vs. antrenament combinat) asupra remodelării VS în insuficiența cardiacă și a constatat că, în timp ce antrenamentul aerobic inversează pacienții cu remodelare VS la indivizi stabili clinic cu insuficiență cardiacă, acest beneficiu nu a fost confirmat cu antrenamentul aerobic și de forță combinat.323.

REMODELARE VENTRICULARĂ

CA UN ENDPOINT SURROGAT

IN INSUFICIENTA CARDIACA

Există acum un număr mare de dovezi care indică faptul că remodelarea ventriculară este asociată în mod independent cu rezultate clinice adverse și, mai important, că agenții care au efecte benefice în insuficiența cardiacă, de asemenea, atenuează sau inversează remodelarea ventriculară, în timp ce agenții care nu au reușit să îmbunătățească rezultatele clinice fie nu au avut niciun efect asupra remodelării, fie au fost asociați cu remodelarea adversă. Considerăm că aceste constatări sunt suficiente pentru a justifica luarea în considerare a impactului unei intervenții terapeutice asupra remodelării ventriculare, împreună cu alte constatări, ca dovezi credibile în sprijinul unei afirmații pentru rezultate clinice îmbunătățite.4-35.

O serie de studii au demonstrat o corelație puternică, independentă între dilatarea ventriculară și mortalitatea ulterioară, în special în rândul pacienților care au suferit un infarct miocardic.15-19-251-324 Într-o meta-analiză, Kramer și colab.325 au revizuit 25 de studii de terapie cu medicamente/dispozitive și 88 de studii de remodelare ale pacienților cu aceeași magnitudine, dacă au examinat aceeași magnitudine LV. a efectelor de

remodelare este asociată cu ratele impare de deces în toate terapiile sunt favorabile, neutre sau adverse. Ei au descoperit că raportul de șanse pentru deces în studiile de mortalitate a fost corelat cu efectul medicamentului/dispozitivului asupra FE VS (r=-0,51, p<0,001, EDV (r=0,44, p=0,002) și ESV (r=0,48, p=0,002). și cu scăderi medii ale EDV și ESV în studiile de remodelare Aceste date arată că la pacienții cu disfuncție VS, efectele terapeutice pe termen scurt ale unui medicament sau dispozitiv asupra remodelării VS sunt asociate cu efecte pe termen mai lung asupra mortalității în studiile precoce Vasodilatator-insuficiență cardiacă, combinația V-hidral-hezine-april și FT. a încetinit remodelarea în comparație cu un placebo și a îmbunătățit supraviețuirea, în timp ce prazosinul nu a avut niciun efect asupra remodelării sau a rezultatelor.263

Tabelul 15-2 compară efectul unui anumit medicament asupra remodelării ventriculare și asupra rezultatelor clinice. În fiecare caz, efectele de supraviețuire, necunoscute la momentul în care au fost achiziționate datele volumetrice, au fost paralele cu modificările remodelării ventriculare. În brațele de tratament și prevenire ale Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă, amploarea relativă a unui inhibitor ECA față de un placebo la remodelarea ventriculară a aproximat mărimea relativă a beneficiului asupra rezultatelor în cadrul aceleiași populații. CR/XL pe ventriculul stâng observat în substudiul RMN33 a fost paralel cu scăderea mortalității ca urmare a agravării insuficienței cardiace.328 În studiul Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN), carvedilolul a avut un efect benefic asupra remodelării ventriculare31 și a redus mortalitatea după toate cauzele și la pacienții cu funcțiune cardiovasculară237. infarctul miocardic. Într-o meta-analiză, carvedilolul a arătat beneficii mai mari asupra remodelării VS în comparație cu metoprolol cu eliberare imediată329, o descoperire care a anticipat rezultatele ulterioare ale studiului COMET, care arată o supraviețuire îmbunătățită la pacienții randomizați la carvedilol, în comparație cu cei randomizați la eliberare imediată. (RALES) a arătat o reducere cu 30% a mortalității cu spironolactonă la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată.331 Un studiu ulterior a arătat o îmbunătățire a volumului și masei VS cu spironolactonă.255 În AHeFTt, terapia cu o combinație de dinitrat de izosorbid/hidralazină a dus la regresia la pacienții cu insuficiență cardiacă remodelată VS și creșterea supraviețuirii cu insuficiență cardiacă avansată262. s-a observat inițial că crește volumele ventriculare332 și mai târziu s-a dovedit a fi asociat cu o mortalitate în exces.333 Sa constatat inițial că blocantul receptorilor de angiotensină losartanul are o tendință adversă asupra volumelor VS în comparație cu inhibitorul ECA captopril,334 și inhibitorul dublu vasopeptidazei, omapatrilatul a avut un efect echivalent echivalent asupra remodelării VS335. rezultatul ulterior al unui studiu de morbiditate și mortalitate la scară largă.336-337 În ciuda constatărilor clinice timpurii favorabile,338,339 utilizarea antagoniștilor receptorilor de endotelină a fost asociată cu efecte neutre până la adverse asupra rezultatelor clinice și nici un beneficiu asupra volumului sau masei VS. remodelarea la modelul de șobolan.341 În studiul privind eficacitatea antagonismului vasopresinei în insuficiența cardiacă cu studiul Tolvaptan (EVEREST), tolvaptanul inițiat pentru tratamentul acut al pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă nu a avut niciun efect asupra mortalității pe termen lung sau a morbidității asociate insuficienței cardiace.

efect,251,263, întărind în continuare rolul remodelării ca marker surogat în insuficiența cardiacă.

Evaluarea neinvazivă a remodelării ventriculare stângi (vezi capitolul 36)

De la metodele inițiale bazate pe angiografie pentru evaluarea remodelării ventriculare la om, au fost dezvoltate o varietate de tehnici care au fost utilizate pentru evaluarea dimensiunii, formei și funcției ventriculare atât pentru studii clinice, cât și pentru studii. Ecocardiografia bidimensională a apărut ca metoda de diagnostic neinvazivă predominantă pentru uz clinic în evaluarea funcției VS; această modalitate a devenit cea mai utilizată tehnică pentru evaluarea remodelării ventriculare. Cu toate acestea, tehnicile nucleare care s-au dovedit atât fiabile, cât și foarte reproductibile au fost, de asemenea, utilizate într-un cadru clinic și de cercetare și, mai recent, imagistica CMR a oferit potențialul de a obține imagini extrem de de înaltă calitate ale inimii la rezoluție mult mai mare decât oricare dintre celelalte tehnici.

Ecocardiografie

Spre deosebire de RMN cardiac, ecocardiografia nu este o adevărată tehnică tomografică; imaginea obţinută şi măsurătorile făcute din imagine sunt dependente de planul imagistic ales de ecografist. Măsurile tridimensionale ale dimensiunii ventriculare - cum ar fi volumul ventricular - nu sunt niciodată derivate direct din imaginile ecocardiografice, ci sunt estimate pe baza unor formule care fac presupuneri despre forma ventriculară. Calculele volumului ventricular sunt de obicei derivate din imagini 2D și se bazează pe unele ipoteze despre geometria ventriculară. Abordările care fac cele mai puține ipoteze despre geometria ventriculară - cum ar fi metoda modificată a regulii lui Simpson - oferă cele mai precise estimări ale volumului ventricular.343 Cu toate acestea, greșelile făcute la trasarea unui contur ventricular 2-D sunt amplificate atunci când se calculează volumele.

Reproductibilitatea ecocardiografiei pentru măsurarea dimensiunilor VS, a masei și a fracției de ejecție a fost studiată folosind o varietate de modele de studiu și metode statistice. Prin urmare valoarea prin care

Masa și volumul VS trebuie să se modifice pentru a depăși variabilitatea metodologică la examinarea secvențială la pacienții cu insuficiență cardiacă în cadrul unui studiu multicentric nu este bine stabilit.

Examenul ecocardiografic neinvaziv este standardizat în întreaga lume și poate fi efectuat în aproape toate centrele medicale. Tehnica este relativ ieftină, mai ales în comparaţie cu tehnicile angiografice mai invazive sau bazate pe RMN. În sfârşit, ecocardiografia poate oferi informaţii suplimentare despre funcţia valvulară cardiacă şi funcţia diastolică care sunt greu de obţinut cu alte modalităţi. Cu toate acestea, această tehnică suferă de o variaţie marcată a calităţii imaginii care nu poate fi prezisă şi aproximativ 10% până la 15% dintre pacienţi nu pot fi fotografiaţi în mod adecvat în scopuri cantitative. Din aceste motive, reproductibilitatea şi acurateţea generală a ecocardiografiei pot să nu fie la fel de ridicate ca unele dintre celelalte tehnici disponibile.

Ventriculografia cu radionuclizi

Ventriculografia cu radionuclizi este o tehnică de încredere pentru măsurarea fracției de ejecție VS.346 Numărările de radionuclizi corectate în funcție de fundal într-o regiune de interes sunt utilizate pentru a determina fracția de ejecție fără a fi nevoie să se determine volume absolute. Cu toate acestea, calculul volumului absolut VS s-a dovedit mai complex, necesitând mai multe corecții și ipoteze cu privire la relația dintre activitatea de numărare măsurată într-o imagine 2D a ventriculului stâng și volumul absolut.

Un punct forte al tehnicii de ventriculografie cu radionuclizi este reproductibilitatea substanțială și variabilitatea scăzută intraobservator și interobservator care au fost raportate în literatură. Mai multe studii au evaluat reproductibilitatea ventriculografiei cu radionuclizi atât la subiecții normali, cât și la pacienții cu boli de inimă. Upton et al347 au determinat variabilitatea intrinsecă a măsurătorilor radionuclizilor ale funcției VS în repaus și în timpul efortului la 10 subiecți normali. Variabilitatea interobservator pentru fracția de ejecție (2,1 ± 1,0%) și pentru volumul telediastolic (7,5 ± 4,7 mL) în repaus au fost considerabil mai mici decât cele raportate în studiile care utilizează ventriculografia cu contrast. la niveluri de încredere de 95%, fracția de ejecție repetată nu trebuie să varieze cu mai mult de 8% în repaus și 5% în timpul efortului. S-a sugerat că este necesară o diferență în volumul final diastolic de cel puțin 20 ml între studiile de repaus și efort pentru ca modificarea să fie considerată semnificativă.347 O variabilitate similară a fracției de ejecție de 4,4 ± 3,6% a fost raportată de Marshall și colab.350 la 20 de pacienți cu boală cardiacă care au avut trei ventriculograme cu radionuclizi de repaus, separate de 4,3 zile în medie. Numeroase studii care utilizează tehnici cu radionuclizi au documentat că modificările volumelor VS la pacienții cu insuficiență cardiacă determinate prin tehnica ventriculografiei cu radionuclizi par să reflecte modificări pe termen lung în istoria naturală observate cu aceeași terapie medicamentoasă (vezi Tabelul 15-2). Astfel, ventriculografia cu radionuclizi permite o evaluare relativ precisă, reproductibilă a modificărilor seriale ale volumetricei VS, potrivită pentru analiza în studiile clinice de noi terapii în insuficiența cardiacă și alte boli cardiovasculare. Este mai puțin costisitor decât ecocardiografia Doppler sau RMN și este posibil disponibil pe scară largă (cel puțin în Statele Unite), deși tehnicile volumetrice exacte nu mai sunt practicate pe scară largă în scopuri de îngrijire pur clinică. Un dezavantaj al tehnicii cu radionuclizi este că analiza volumelor ventriculare drepte și stângi nu este efectuată în mod obișnuit în majoritatea laboratoarelor clinice de radionuclizi. Mai mult, tehnicile de ventriculografie cu radionuclizi necesită o atenție meticuloasă la detalii și o corecție pentru atenuare.

Imagistica prin rezonanță magnetică

În ultimii ani, două tehnici tomografice au fost aplicate din ce în ce mai mult pentru diagnosticarea bolilor cardiovasculare și cuantificarea dimensiunilor și funcției cardiace. Aceste tehnici, tomografia computerizată ultrarapidă și RMN, ar putea obține imagini tomografice la mai multe niveluri, cuprinzând întreaga inimă și, prin urmare, ar putea produce un set de date 3D. Tomografia computerizată are, totuși, unele dezavantaje majore prin aceea că necesită perfuzie rapidă de material de contrast intravenos și expune pacienții

la radiații, ambele având un element de risc.351,352 RMN-ul nu are aceste limitări și poate fi efectuat în orice plan imagistic astfel încât să se producă un set de date paralel sau perpendicular pe axa lungă a ventriculului. Deoarece este achiziționat un set de date 3D, pot fi obținute măsurători precise ale volumului și masei VS.346

RMN-ul cardiovascular a devenit efectiv un standard de referință pentru cuantificarea volumelor și funcției ventriculare și pentru măsurarea sarcinii cicatricilor miocardice după

infarct. Imagistica intensificării tardive a gadoliniului și obstrucției microvasculare oferă informații de prognostic puternice pentru identificarea pacienților care ar beneficia de terapia antiremodelare.353 RMN-ul cu contrast poate caracteriza infarctul miocardic acut cu două modele bine definite îmbunătățite cu contrast, după cum urmează: (1) imagini de prim pas efectuate imediat după injecție cu contrast redus sau deseori demonstrate în zonele de contrast de injecție cu contrast redus. miezul endocardic al infarctului, corespunzător obstrucției microvasculare,354-355 și (2) imaginile întârziate (10 până la 20 de minute după injectarea de contrast) demonstrează o hiperintensificare a semnalului regional, corespunzătoare necrozei miocardice.356 O combinație de RMN de perfuzie cu substanță de contrast cu date funcționale ar putea fi utilă pentru identificarea permanentă a viabilității miocardice. miocardul din segmentele disfuncționale care își revine funcția contractilă și contribuie la volumul vascular cerebral după infarctul miocardic.354-355-357-358 RMN-ul permite studiul deformării miocardice și evoluția deformarii în regiuni precise ale miocardului cu niveluri ridicate de reproductibilitate și combinație de precizie și întârziere a datelor obținute. etichetarea imaginilor permite o monitorizare precisă a variațiilor funcționale din diferitele regiuni.361

RMN-ul este considerat acum tehnica de referință pentru evaluarea non-invazivă a dimensiunilor VS-masă și funcție. Această metodă este precisă cu aproximativ 2%362 și, deoarece este foarte reproductibilă, oferă un mijloc ideal de evaluare în serie a progresiei bolii sau a răspunsului la tratament la un pacient în parte.363 IRM s-a dovedit a fi superioară ecocardiografiei - ventriculografia cu contrast - și ventriculografia cu radionuclizi în ceea ce privește acuratețea-364-365 și pentru reproductibilitatea interobservatorului și a fracțiunii de interjecție a cavității LV și a studiului de masă. atât la inimile normale, cât și la cele bolnave-366-368 inclusiv la pacienții cu insuficiență cardiacă.369 În scopuri de cercetare- aceasta are ca rezultat o reducere considerabilă a dimensiunii eșantionului necesar pentru a arăta o anumită modificare- în comparație cu ecocardiografia. Bellenger și colegii370 au raportat că pentru a demonstra o diferență de 10 ml în volumele diastolice și telesistolice și o diferență de 10 g de masă cu putere de 90% și valoare p de 0,05 - ar fi necesari doar 12-10- și 9 pacienți folosind RMN, în comparație cu o dimensiune a eșantionului de 97-1903 și cardiografie pentru pacienții 2-190-. Descoperiri similare au fost raportate și la pacienții cu hipertensiune arterială.371 Astfel, datorită preciziei bune și reproductibilității superioare, RMN-ul poate fi considerat standardul de

aur pentru cuantificarea masei VS - dimensiunile - și fracția de ejecție. Chiar dacă această metodă poate fi mai costisitoare decât ecocardiografia 2D - reproductibilitatea sa mai mare o poate face potrivită pentru studii de cercetare în care costul mai mare ar putea fi compensat de economiile din recrutarea și studierea mai puțini pacienți. Combinația de îmbunătățire cu gadoliniu-perfuzie și imagistica cinematografică ar trebui să facă RMN modalitatea de elecție în evaluarea disfuncției și remodelării VS.

Mai mulți factori limitează utilizarea de rutină a RMN pentru evaluarea bolilor cardiovasculare - inclusiv accesul limitat la imaginile RMN - costul studiilor - și durata procedurii necesare pentru a obține imagini ale întregii inimi. Claustrofobia este o problemă la unii pacienți, dar poate fi rezolvată cu noile scanere cu fețe deschise. Contraindicațiile absolute pentru RMN sunt puține, dar pacienții cu dispozitive implantabile, cum ar fi stimulatoare cardiace și defibrilatoare - implanturi cohleare - și clipuri pentru anevrism cerebral, de obicei, nu pot fi scanați decât în circumstanțe foarte controlate și urgente din punct de vedere clinic.372

CONCLUZII

Remodelarea ventriculară este un proces complex care rezultă din interacțiunile dintre leziunea miocardică inițială sau alterarea condițiilor de încărcare și multiplii factori mecanici și neurohormonali care sunt capabili să modifice fenotipul cardiomiocitelor și să inducă modificări în matricea extracelulară. Hipertrofia miocitelor - necroza celulară și apoptoza - fibroza interstițială - și degradarea colagenului sunt caracteristicile majore ale remodelării miocardice. Fiecare dintre aceste componente ale procesului de remodelare contribuie în mod important la dezvoltarea și progresia insuficienței cardiace. La nivelul camerei ventriculare remodelarea se referă la modificări ale geometriei ventriculare - volum și masă. Deși inițial poate fi compensatorie în anumite condiții de suprasarcină de presiune și volum - remodelarea ventriculară progresivă este în cele din urmă un proces dezadaptativ - contribuind la progresia insuficienței cardiace simptomatice și la un rezultat advers. După infarctul miocardic acut - totuși - hipertrofia progresivă și remodelarea miocardului neinfarctat pot fi dăunătoare de la început. Remodelarea ventriculară devine o țintă terapeutică importantă și un obiectiv surogat credibil în insuficiența cardiacă. O varietate de tehnici neinvazive au fost utilizate pentru evaluarea remodelării ventriculare - imagistica CMR fiind standardul de aur pentru cuantificarea masei VS - dimensiunile - și fracția de ejecție. S-a demonstrat că tratamentul cu scopul de a încetini sau inversa remodelarea îmbunătățește rezultatul pe termen lung. Remodelarea ventriculului dilatat eșuat poate fi, de asemenea, parțial inversată atunci când inimile sunt „odihnite” folosind LVAD- dar este clar că terapia disponibilă în prezent rămâne paliativă. Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a identifica procesele moleculare responsabile de remodelare și pentru a îmbunătăți modalitățile de a inhiba acest răspuns de creștere dezadaptativ.

DIRECȚII VITORIALE

Un efort enorm a fost îndreptat spre identificarea de noi strategii terapeutice cu eficacitate pe termen lung în insuficiența cardiacă. Calea este plină de succese și eșecuri - 4, dar

progresele în biologia miocardului - cercetarea celulelor stem - dezvoltări farmacologice - și dispozitivele mecanice sunt promițătoare pentru tratamente viitoare. O înțelegere cuprinzătoare a remodelării ventriculare va fi obligatorie, deoarece reflectă mecanismele de bază ale dezvoltării și progresiei insuficienței cardiace. Deși mai multe studii au documentat că intervențiile care au efecte benefice în insuficiența cardiacă, de asemenea, atenuează sau inversează remodelarea ventriculară și că cele care nu reușesc să îmbunătățească rezultatele clinice fie nu au niciun efect asupra remodelării, fie au fost asociate cu remodelarea adversă - puține studii au examinat mecanismul prin care este mediată remodelarea inversă a VS. Rămân întrebări dacă inversarea remodelării structurale a miocitelor este însoțită de normalizarea biologiei miocitelor care se defectează și care sunt mecanismele modificărilor la nivelul miocitelor. Cercetările ulterioare ar trebui să se concentreze asupra mecanismelor moleculare și celulare implicate în remodelarea adversă și inversă și pe optimizarea terapiilor pentru a preveni remodelarea și identificarea grupurilor de pacienți adecvate de vizat. Rămân provocări majore, dar pacienții cu boli de inimă sunt probabil să beneficieze de pe urma acestor eforturi.

REFERINȚE

Eaton- LW- Weiss- JL- Bulkley- BH- și colab. (1979). Dilatația cardiacă regională după infarct miocardic acut: recunoaștere prin ecocardiografie bidimensională. N Engl J Med- 300(2)- 57-62.

Erlebacher- JA- Weiss- JL- Eaton- LW- et al. (1982). Efectele tardive ale dilatației infarctului acut asupra dimensiunii inimii: un studiu ecocardiografic bidimensional. Am J Cardiol- 49(5)1120-1126.

McKay- RG- Pfeffer- MA- Pasternak- RC- et al. (1986). Remodelarea ventriculară stângă după infarctul miocardic: un corolar al expansiunii infarctului. Circulație- 74(4)- 693-702.

Anand- IS- & Florea- VG (2008). Abordări tradiționale și noi ale managementului insuficienței cardiace: succese și eșecuri. Cardiol Clin- 26(1)- 59-72.

Hill- JA- & Olson- EN (2008). Plasticitatea cardiacă. N Engl J Med- 358(13)- 1370-1380.

Flint- A. (1870). Boli ale inimii (ed 2). Philadelphia: HC Lea.

Osler- W. (1892). Principiile și practica medicinei. New York: Appleton.

Linzbach, AM (1960). Insuficiența cardiacă din punct de vedere al anatomiei cantitative. Am J Cardiol, 5, 370-382.

Hood, WP, Jr., Rackley, CE și Rolett, EL (1968). Stresul de perete în ventriculul stâng uman normal și hipertrofiat. Am J Cardiol, 22(4), 550-558.

Sandler, H. și Dodge, HT (1963). Tensiunea ventriculară stângă și stresul la om. Circ Res, 13, 91-104.

Meerson, FZ (1961). Despre mecanismul hiperfuncției compensatorii și insuficienței inimii. Cor Vasa, 3, 161-177.

Gunther, S. şi Grossman, W. (1979). Determinanţi ai funcţiei ventriculare în hipertrofia suprasolicitarii presiunii la om. Circulation, 59(4), 679-688.

Huber, D., Grimm, J., Koch, R., şi colab. (1981). Determinanţi ai performanţei de ejecţie în stenoza aortică. Circulation, 94(1), 126-134.

Krayenbuehl, HP, Hess, OM, Ritter, M., et al. (1988). Funcția sistolică a ventriculului stâng în stenoza aortică. Eur Heart J, 9(suppl E), 19-23.

Hammermeister, KE, DeRouen, TA și Dodge, HT (1979). Variabile predictive de supraviețuire la pacienții cu boală coronariană. Selecția prin analize univariate și multivariate din evaluările clinice, electrocardiografice, de efort, arteriografice și angiografice cantitative. Circulation, 59(3), 421-430.

Koren, MJ, Devereux, RB, Casale, PN și colab. (1991). Relația dintre masa și geometria ventriculului stâng cu morbiditatea și mortalitatea în hipertensiunea esențială necomplicată. Ann Intern Med, 114(5), 345-352.

Levy, D., Garrison, RJ, Savage, DD și colab. (1990). Implicațiile prognostice ale masei ventriculare stângi determinate ecocardiografic în studiul Framingham Heart Study. N Engl J Med, 322(22), 1561-1566.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1997). Dilatația ventriculară stângă și riscul de insuficiență cardiacă congestivă la persoanele fără infarct miocardic. N Engl J Med, 336(19), 1350-1355.

White, HD, Norris, RM, Brown, MA, et al. (1987). Volumul final-sistolic al ventriculului stâng ca determinant major al supraviețuirii după recuperarea după infarctul miocardic. Circulație, 76(1), 44-51.

Florea, VG, Mareyev, VY, Samko, AN, et al. (1999). Remodelarea ventriculară stângă: proces frecvent la pacienții cu diferite tulburări miocardice primare. Int J Cardiol, 68(3), 281-287.

Hutchins, GM și Bulkley, BH (1978). Expansiunea infarctului versus extensia: două complicații diferite ale infarctului miocardic acut. Am J Cardiol, 41(7), 1127-1132.

Hochman, JS și Bulkley, BH (1982). Extinderea infarctului miocardic acut: un studiu experimental. Circulation, 65(7), 1446-1450.

Weisman, HF, Bush, DE, Mannisi, JA, et al. (1985). Remodelarea cardiacă globală după infarct miocardic acut: un studiu pe modelul șobolanului. J Am Coll Cardiol, 5(6), 1355-1362.

Erlebacher, JA (1985). Remodelarea ventriculară în infarctul miocardic - șobolan și om. Am J Cardiol, 56(13), 910.

Chanutin, A., & Barksdale, EE (1933). Insuficiență renală experimentală produsă de nefrectomie parțială. Arch Intern Med, 52, 739-751.

Pfeffer, JM, Pfeffer, MA, Fishbein, MC, et al. (1979). Funcția și morfologia cardiacă cu îmbătrânirea la șobolanul spontan hipertensiv. Am J Physiol, 237(4), H461-H468.

Pfeffer, J., Pfeffer, M., Fletcher, P., și colab. (1979). Modificări ale performanței cardiace la șobolani cu hipertensiune arterială spontană stabilită. Am J Cardiol, 44(5), 994-998.

Cohn, JN, Ferrari, R. și Sharpe, N. (2000). Remodelarea cardiacă - concepte și implicații clinice: o lucrare de consens de la un forum internațional despre remodelarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 35(3), 569-582.

Sutton, MG, & Sharpe, N. (2000). Remodelarea ventriculară stângă după infarct miocardic: fiziopatologie și terapie. Circulation, 101(25), 2981-2988.

Doughty, RN, Whalley, GA, Gamble, G., și colab. (1997). Remodelarea ventriculară stângă cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă datorată bolii cardiace ischemice. Grupul de colaborare pentru cercetarea insuficienței cardiace Australia-Noua Zeelandă. J Am Coll Cardiol, 29(5), 1060-1066.

Doughty, RN, Whalley, GA, Walsh, HA, și colab. (2004). Efectele carvedilolului asupra remodelării ventriculare stângi după infarctul miocardic acut: substudiul ecou CAPRICORN. Circulație, 109(2), 201-206.

Greenberg, B., Quinones, MA, Koilpillai, C., și colab. (1995). Efectele terapiei pe termen lung cu enalapril asupra structurii și funcției cardiace la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Rezultatele substudiului de ecocardiografie SOLVD. Circulation, 91(10), 2573-2581.

Groenning, BA, Nilsson, JC, Sondergaard, L., et al. (2000). Efecte antiremodelare asupra ventriculului stâng în timpul beta-blocantei cu metoprolol în tratamentul insuficienței cardiace cronice. J Am Coll Cardiol, 36(7), 2072-2080.

St John Sutton, M., Pfeffer, MA, Moye, L., și colab. (1997). Moartea cardiovasculară și remodelarea ventriculară stângă la doi ani după infarctul miocardic: predictori de bază și impactul utilizării pe termen lung a captoprilului: informații din studiul de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE). Circulation, 96(10), 3294-3299.

Konstam, MA, Udelson, JE, Anand, IS și colab. (2003). Remodelarea ventriculară în insuficiența cardiacă: un obiectiv surogat credibil. J Card Fail, 9(5), 350-353.

Anand, IS, Florea, VG, & Fisher, L. (2002). Punctele finale surogat în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 39(9), 1414-1421.

Harris, P. (1983). Evoluția și pacientul cardiac. Cardiovasc Res, 17(6), 313-319, 373-378, 437-445.

Olivetti, G., Capasso, JM, Sonnenblick, EH, et al. (1990). Alunecarea laterală a miocitelor participă la remodelarea peretelui ventricular în mod acut după infarctul miocardic la șobolani. Circ Res, 67(1), 23-34.

Weisman, HF, Bush, DE, Mannisi, JA, et al. (1988). Mecanisme celulare ale expansiunii infarctului miocardic. Circulation, 78(1), 186-201.

Beltrami, CA, Finato, N., Rocco, M., et al. (1995). Baza celulară a cardiomiopatiei dilatate la om. J Mol Cell Cardiol, 27(1), 291-305.

Anversa, P., Kajstura, J., & Olivetti, G. (1996). Moartea miocitelor în insuficiența cardiacă. Curr Opin Cardiol, 11(3), 245-251.

Kajstura, J., Cheng, W., Reiss, K., şi colab. (1996). Moartea celulelor miocitelor apoptotice și necrotice sunt variabile independente care contribuie la dimensiunea infarctului la șobolani. Lab Invest, 74(1), 86-107.

Gupta, S., Prahash, AJC și Anand, IS (2000). Funcția contractilă a miocitelor este intactă în inima de șobolan remodelată post-infarct, în ciuda modificărilor moleculare. Cardiovasc Res, 48(1), 77-88.

Linzbach, A. (1976). Hipertrofia, hiperplazia și dilatarea structurală a inimii umane. Adv Cardiol, 18, 1-14.

Komamura, K., Shannon, RP, Ihara, T., et al. (1993). Epuizarea mecanismului Frank-Starling la câinii conștienți cu insuficiență cardiacă. Am J Physiol, 265(4 pt 2), H1119-H1131.

Hoyt, RH, Cohen, ML și Saffitz, JE (1989). Distribuția și structura tridimensională a joncțiunilor intercelulare în miocardul canin. Circ Res, 64(3), 563-574.

Zhao, MJ, Zhang, H., Robinson, TF și colab. (1987). Alterări structurale profunde ale matricei de colagen extracelular în miocardul disfuncțional postischemic (asocit), dar viabil. J Am Coll Cardiol, 10(6), 1322-1334.

Yamamoto, S., James, TN, Sawada, K., și colab. (1996). Generarea de noi joncțiuni intercelulare între cardiocite. Un posibil mecanism de compensare a supraîncărcării mecanice în miocardul uman adult hipertrofiat. Circ Res, 78(3), 362-370.

Pfeffer, MA, Pfeffer, JM, Fishbein, MC, et al. (1979). Dimensiunea infarctului miocardic și funcția ventriculară la șobolani. Circ Res, 44(4), 503-512.

Fletcher, PJ, Pfeffer, JM, Pfeffer, MA, et al. (1981). Relațiile presiune-volum diastolică din ventricul stâng la șobolani cu infarct miocardic vindecat. Efecte asupra funcției sistolice. Circ Res, 49(3), 618-626.

Picard, MH, Wilkins, GT, Gillam, LD și colab. (1991). Expansiunea regională imediată a suprafeței endocardice după ocluzia coronariană în ventriculul stâng canin: efecte

disproporționate ale ischemiei anterioare versus inferioare. Am Heart J, 121 (3 pct. 1), 753-762.

Pirolo, JS, Hutchins, GM și Moore, GW (1986). Expansiunea infarctului: analiza patologică a 204 pacienți cu un singur infarct miocardic. J Am Coll Cardiol, 7(2), 349-354.

Weisman, HF, & Healy, B. (1987). Expansiunea infarctului miocardic, extensia infarctului și reinfarctul: concepte fiziopatologice. Prog Cardiovasc Dis, 30(2), 73-110.

Meizlish, JL, Berger, HJ, Plankey, M. și colab. (1984). Formarea funcțională a anevrismului ventricular stâng după infarct miocardic transmural anterior acut. Incidență, istorie naturală și implicații prognostice. N Engl J Med, 311(16), 1001-1006.

Hammerman, H., Kloner, RA, Alker, KJ, et al. (1985). Efectele postsarcinii crescute tranzitorii în timpul infarctului miocardic acut indus experimental la câini. Am J Cardiol, 55(5), 566-570.

Nolan, SE, Mannisi, JA, Bush, DE, et al. (1988). Postsarcina crescută agravează expansiunea infarctului după infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 12(5), 13181325.

Rabkin, SW, Mathewson, FA și Tate, RB (1977). Prognosticul după infarctul miocardic acut: relația cu valorile tensiunii arteriale înainte de infarct într-un studiu cardiovascular prospectiv. Am J Cardiol, 40(4), 604-610.

Jugdutt, BI și Khan, MI (1994). Efectul terapiei prelungite cu nitrați asupra remodelării ventriculului stâng după infarctul miocardic acut canin. Circulation, 89(5), 2297-2307.

GISSI. (1986). Eficacitatea tratamentului trombolitic intravenos în infarctul miocardic acut. Lancet, 1(8478), 397-402.

Grines, CL, Browne, KF, Marco, J., et al. (1993). O comparație a angioplastiei imediate cu terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut. Grupul de studiu al angioplastiei primare în infarctul miocardic. N Engl J Med, 328(10), 673-679.

Kennedy, JW, Ritchie, JL, Davis, KB și colab. (1983). Studiu randomizat de Western Washington privind streptokinaza intracoronariană în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 309(24), 1477-1482.

Studiu randomizat al streptokinazei intravenoase. (1988). aspirină orală, ambele sau niciunul dintre cele 17.187 de cazuri de suspectare de infarct miocardic acut: ISIS-2. Grup de colaborare ISIS-2 (al doilea studiu internațional al supraviețuirii infarctului). Lancet, 2(8607), 349-360.

Hochman, JS, Lamas, GA, Buller, CE, et al. (2006). Intervenție coronariană pentru ocluzie persistentă după infarct miocardic. N Engl J Med, 355(23), 2395-2407.

Dzavik, V., Buller, CE, Lamas, GA, et al. (2006). Studiu randomizat de intervenție coronariană percutanată pentru ocluzia arterei coronare asociate infarctului subacut pentru a obține o

permeabilitate pe termen lung și a îmbunătăți funcția ventriculară: studiul total al ocluziei din Canada (TOSCA)-2. Circulation, 114(23), 2449-2457.

Beltrami, CA, Finato, N., Rocco, M., et al. (1994). Baza structurală a eșecului în stadiu terminal în cardiomiopatia ischemică la om. Circulation, 89(1), 151-163.

Sharov, VG, Sabbah, HN, Shimoyama, H., și colab. (1996). Dovezi de apoptoză a cardiocitelor în miocardul câinilor cu insuficiență cardiacă cronică. Am J Pathol, 148(1), 141-149.

Teiger, E., Than, VD, Richard, L., și colab. (1996). Apoptoza în hipertrofia cardiacă indusă de suprasarcină de presiune la șobolan. J Clin Invest, 97(12), 2891-2897.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficiență. N Engl J Med, 336(16), 1131-1141.

Narula, J., Haider, N., Virmani, R., et al. (1996). Apoptoza în miocite în insuficiența cardiacă în stadiu terminal. NEngl J Med, 335(16), 1182-1189.

Kostin, S., Heling, A., Hein, S., şi colab. (1998). Compoziția proteică a miocitului cardiac normal și bolnav. Heart Fail Rev, 2, 245-260.

Schaper, J., Froede, R., Hein, S., şi colab. (1991). Afectarea ultrastructurii miocardice și modificări ale citoscheletului în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 83(2), 504-514.

Rakusan, K. (1984). Creșterea cardiacă, maturizarea și îmbătrânirea. În R. Zak (Ed.), Creșterea inimii în sănătate și boală. New York: Raven Press.

MacLellan, WR și Schneider, MD (2000). Disecția genetică a căilor de control al creșterii cardiace. Annu Rev Physiol, 62, 289-319.

Molkentin, JD și Dorn, IG, II (2001). Căile de semnalizare citoplasmatică care reglează hipertrofia cardiacă. Annu Rev Physiol, 63, 391-426.

Swynghedauw, B. (1999). Mecanismele moleculare ale remodelării miocardice. Physiol Rev, 79(1), 215-262.

Grossman, W., Jones, D. şi McLaurin, LP (1975). Stresul pe perete și modelele de hipertrofie în ventriculul stâng uman. J Clin Invest, 56(1), 56-64.

Gerdes, AM, Onodera, T., Wang, X., și colab. (1996). Remodelarea miocitelor în timpul progresiei spre eșec la șobolanii cu hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 28(4), 609-614.

Onodera, T., Tamura, T., Said, S., et al. (1998). Remodelarea neadaptativă a formei miocitelor cardiace începe cu mult înainte de eșecul hipertensiunii. Hipertensiune arterială, 32(4), 753-757.

Gerdes, AM (1992). Utilizarea miocitelor izolate pentru a evalua remodelarea miocardică. Trends Cardiovasc Med, 2, 152-155.

Lorell, BH și Carabello, BA (2000). Hipertrofia ventriculară stângă: patogeneză, detecție și prognostic. Circulation, 102(4), 470-479.

Urabe, Y., Mann, DL, Kent, RL, și colab. (1992). Disfuncția contractilă celulară și ventriculară în insuficiența mitrală canină experimentală. Circ Res, 70(1), 131-147.

Olivetti, G., Capasso, JM, Meggs, LG, et al. (1991). Baza celulară a remodelării ventriculare cronice după infarctul miocardic la șobolani. Circ Res, 08(3), 856-869.

Zimmer, HG, Gerdes, AM, Lortet, S., și colab. (1990). Modificări ale funcției cardiace și ale dimensiunii celulelor cardiace la șobolani cu infarct miocardic cronic. J Mol Cell Cardiol, 22(11), 1231-1243.

Gerdes, AM, Kellerman, SE, Moore, JA, et al. (1992). Remodelarea structurală a miocitelor cardiace la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Circulation, 80(2), 426-430.

Anand, IS, Liu, D., Chugh, SS, și colab. (1997). Funcția contractilă izolată a miocitelor este normală în inima de șobolan remodelată postinfarct cu disfuncție sistolice. Circulation, 06(11), 3974-3984.

Tamura, T., Onodera, T., Said, S., et al. (1998). Corelația prelungirii miocitelor cu dilatarea camerei la șobolanul cu insuficiență cardiacă hipertensivă spontană (SHHF). J Mol Cell Cardiol, 30(11), 2175-2181.

Spinale, FG, Ishihra, K., Zile, M., și colab. (1993). Baza structurală pentru modificări ale funcției și geometriei ventriculului stâng din cauza insuficienței mitrale cronice și după corectarea supraîncărcării de volum. J Thorac Cardiovasc Surg, 106(6), 1147-1157.

Wisenbaugh, T., Spann, JF, & Carabello, BA (1984). Diferențele de performanță și încărcare miocardică între pacienții cu cantități similare de insuficiență aortică cronică față de insuficiență mitrală cronică. J Am Coll Cardiol, 3(4), 916-923.

Sutton, M., Plappert, T., Spiegel, A., și colab. (1987). Modificări postoperatorii timpurii ale dimensiunii, arhitecturii și funcției camerei ventriculare stângi în stenoza aortică și insuficiența aortică și relația lor cu modificările intraoperatorii ale postîncărcării: un studiu ecocardiografic bidimensional prospectiv. Circulație, 76(1), 77-89.

Carabello, BA (1995). Relația dintre geometria și hipertrofia ventriculului stâng cu funcția ventriculară stângă în boala cardiacă valvulară. J Heart Valve Dis, 4(suppl. 2), S132-S138, discuție S138-S139.

Feiring, AJ și Rumberger, JA (1992). Analiza tomografică computerizată ultrarapidă a raporturilor regionale dintre rază și grosimea peretelui în ventriculul stâng uman normal și supraîncărcat de volum. Circulation, 85(4), 1423-1432.

Gerdes, AM, Moore, JA, Hines, JM, et al. (1986). Diferențele regionale în dimensiunea miocitelor în inima normală de șobolan. Anat Rec, 215(4), 420-426.

Gerdes, AM, Kellerman, SE, Schocken, DD și colab. (1995). Implicațiile remodelării cardiomiocitelor în disfuncția cardiacă. În NS Dhalla, RE Beamish și N. Takeda (eds.), The failing heart. New York: Raven Press.

Gerdes, AM, Campbell, SE și Hilbelink, DR (1988). Remodelarea structurală a miocitelor cardiace la șobolani cu fistule arteriovenoase. Lab Invest, 50(6), 857-861.

Zafeiridis, A., Jeevanandam, V., Houser, SR, et al. (1998). Regresia hipertrofiei celulare după suportul dispozitivului de asistență ventriculară stângă. Circulation, 08(7), 656-662.

Sugden, PH (1999). Semnalizarea hipertrofiei miocardice: viața după calcineurină? Circ Res, 84(6), 633-646.

Sugden, PH (2001). Mecanotransducția în hipertrofia cardiomiocitelor. Circulation, 103(10), 1375-1377.

Wollert, KC, Taga, T., Saito, M., et al. (1996). Cardiotrofina-1 activează o formă distinctă de hipertrofie a celulelor musculare cardiace. Ansamblu de unități sarcomice în seria VIA gp130/căi dependente de receptorul factorului inhibitor de leucemie. J Biol Chem, 271(16), 9535-9545.

Komuro, I., Katoh, Y., Kaida, T., et al. (1991). Încărcarea mecanică stimulează hipertrofia celulară și expresia genelor specifice în miocitele cardiace de șobolan cultivate. Rolul posibil al activării proteinei kinazei C. J Biol Chem, 266(2), 1265-1268.

Yamazaki, T., Komuro, I., Kudoh, S., et al. (1995). Stresul mecanic activează cascada de fosforilare a proteinei kinazei în miocitele cardiace de șobolan neonatal. J Clin Invest, 06(1), 438-446.

Molkentin, JD, Lu, JR, Antos, CL, et al. (1998). O cale transcripțională dependentă de calcineurină pentru hipertrofia cardiacă. Cell, 03(2), 215-228.

Passier, R., Zeng, H., Frey, N., şi colab. (2000). Semnalizarea CaM kinazei induce hipertrofia cardiacă și activează factorul de transcripție MEF2 in vivo. J Clin Invest, 105(10), 1395-1406.

Karin, M. (1995). Reglarea activității AP-1 de către protein kinazele activate de mitogeni. J Biol Chem, 270(28), 16483-16486.

Hunter, T. (1997). Rețele de oncoproteine. Cell, 88(3), 333-346.

Force, T., Pombo, CM, Avruch, JA, et al. (1996). Protein kinazele activate de stres în bolile cardiovasculare. Circ Res, 78(6), 947-953.

Lenormand, P., Sardet, C., Pages, G., et al. (1993). Factorii de creștere induc translocarea nucleară a MAP kinazelor (p42mapk și p44mapk), dar nu a activatorului lor MAP kinazei (p45mapkk) în fibroblaste. J Cell Biol, 122(5), 1079-1088.

Yamamoto, K., Dang, QN, Maeda, Y., și colab. (2001). Reglarea mecanotransducției cardiomiocitelor de către ciclul cardiac. Circulation, 103(10), 1459-1464.

Zhang, W., Kowal, RC, Rusnak, F., și colab. (1999). Eșecul inhibitorilor de calcineurină de a preveni hipertrofia ventriculară stângă cu supraîncărcare cu presiune la șobolani. Circ Res, 84(6), 722-728.

Ding, B., Price, RL, Borg, TK, et al. (1999). Supraîncărcarea de presiune induce hipertrofie severă la șoarecii tratați cu ciclosporină, un inhibitor al calcineurinei. Circ Res, 84(6), 729-734.

Rowan, RA și Billingham, ME (1990). Modificări patologice în inima transplantată pe termen lung: un studiu morfometric al hipertrofiei miocardice, vascularității și fibrozei. Hum Pathol, 21(7), 767-772.

Homcy, CJ (1998). Hipertrofie de semnalizare: câte întrerupătoare, câte fire. Tiraj, 07(19), 1890-1892.

Hein, S., Kostin, S., Heling, A., și colab. (2000). Rolul citoscheletului în insuficiența cardiacă. Cardiovasc Res, 45(2), 273-278.

Juliano, RL, & Haskill, S. (1993). Transducția semnalului din matricea extracelulară. J Cell Biol, 120(3), 577-585.

Wang, N., Butler, JP, & Ingber, DE (1993). Mecanotransducție pe suprafața celulei și prin citoschelet. Science, 260(5111), 1124-1127.

Bing, OH, Brooks, WW, Robinson, KG și colab. (1995). Șobolanul spontan hipertensiv ca model al tranziției de la hipertrofia ventriculară stângă compensată la eșec. J Mol Cell Cardiol, 27(1), 383-396.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., și colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85(2), 790-804.

Tan, LB, Jalil, JE, Pick, R., și colab. (1991). Necroza miocitelor cardiace indusă de angiotensina II. Circ Res, 60(5), 1185-1195.

Latini, R., Masson, S., Anand, IS, et al. (2007). Valoarea prognostică a concentrațiilor plasmatice foarte scăzute ale troponinei T la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă. Circulation, 116(11), 1242-1249.

Missov, E., Calzolari, C., & Pau, B. (1997). Troponina I cardiacă circulantă în insuficiența cardiacă congestivă severă. Circulation, 06(9), 2953-2958.

Narula, J., Haider, N., Arbustini, E., et al. (2006). Mecanisme ale bolii: apoptoza în insuficiența cardiacă - văzând speranța în moarte. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 3(12), 681-688.

Garg, S., Narula, J. și Chandrashekhar, Y. (2005). Apoptoza și insuficiența cardiacă: relevanță clinică și țintă terapeutică. J Mol Cell Cardiol, 38(1), 73-79.

Laugwitz, KL, Moretti, A., Weig, HJ, et al. (2001). Blocarea apoptozei activate de caspază îmbunătățește contractilitatea în miocardul defect. Hum Gene Ther 20, 12(17), 2051-2063.

Moretti, A., Weig, HJ, Ott, T., și colab. (2002). Lanț ușor de miozină esențială ca țintă pentru caspaza-3 în miocardul defect. Proc Natl Acad Sci USA, 00(18), 11860-11865.

Cheng, W., Li, B., Kajstura, J., și colab. (1995). Moartea programată a celulelor miocitelor indusă de întindere. J Clin Invest, 06(5), 2247-2259.

Colucci, WS, Sawyer, DB, Singh, K., et al. (2000). Supraîncărcarea adrenergică și apoptoza în insuficiența cardiacă: implicații pentru terapie. J Card Fail, 6(2 suppl. 1), 1-7.

Cigola, E., Kajstura, J., Li, B., et al. (1997). Angiotensina II activează moartea programată a celulelor miocitelor in vitro. Exp Cell Res, 231(2), 363-371.

Kajstura, J., Cigola, E., Malhotra, A., et al. (1997). Angiotensina II induce apoptoza miocitelor ventriculare adulte in vitro. J Mol Cell Cardiol, 20(3), 859-870.

Ferrari, R., Agnoletti, L., Comini, L., et al. (1998). Stresul oxidativ în timpul ischemiei miocardice și insuficienței cardiace. Eur Heart J, 10 (supliment B), B2-B11.

DeLong, MJ (1998). Apoptoza: un modulator al homeostaziei celulare și al stărilor de boală. Ann NY Acad Sci, 842, 82-90.

Condorelli, G., Morisco, C., Stassi, G., et al. (1999). Creșterea apoptozei cardiomiocitelor și modificări ale genelor proapoptotice și antiapoptotice bax și bcl-2 în timpul adaptărilor ventriculare stângi la suprasolicitarea cronică a presiunii la șobolan. Circulation, 00(23), 3071-3078.

Li, Z., Bing, OH, Long, X., și colab. (1997). Creșterea apoptozei cardiomiocitelor în timpul tranziției la insuficiența cardiacă la șobolanul hipertensiv spontan. Am J Physiol, 272 (5 pt 2), H2313-H2319.

Matturri, L., Milei, J., Grana, DR, et al. (2002). Caracterizarea hipertrofiei miocardice după conținutul de ADN, expresia PCNA și indicele apoptotic. Int J Cardiol, 82(1), 33-39.

Baldi, A., Abbate, A., Bussani, R., et al. (2002). Apoptoză și remodelare ventriculară stângă post-infarct. J Mol Cell Cardiol, 34(2), 165-174.

Palojoki, E., Saraste, A., Eriksson, A., et al. (2001). Apoptoza cardiomiocitelor și remodelarea ventriculară după infarct miocardic la șobolani. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280(6), H2726-H2731.

Sam, F., Sawyer, DB, Chang, DL și colab. (2000). Remodelarea ventriculară stângă progresivă și apoptoza târziu după infarctul miocardic la inima de șoarece. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 270(1), H422-H428.

Abbate, A., Biondi-Zoccai, GG, Bussani, R., et al. (2003). Creșterea apoptozei miocardice la pacienții cu remodelare nefavorabilă a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă simptomatică precoce post-infarct. J Am Coll Cardiol, 41(5), 753-760.

Anversa, P., & Kajstura, J. (1998). Miocitele ventriculare nu sunt diferențiate terminal în inima mamiferelor adulte. Circ Res, 83(1), 1-14.

Beltrami, AP, Urbanek, K., Kajstura, J., et al. (2001). Dovezi că miocitele cardiace umane se divid după infarctul miocardic. N Engl J Med, 344(23), 1750-1757.

McMahon, JT și Ratliff, NB (1990). Regenerarea miocardului uman adult după respingerea acute a transplantului cardiac. J Heart Transplant, 0(5), 554-567.

Taylor, DA, Atkins, BZ, Hungspreugs, P., et al. (1998). Regenerarea miocardului funcțional: performanță îmbunătățită după transplantul de mioblast scheletic. Nat Med, 4(8), 929-933.

Glaser, R., Lu, MM, Narula, N., et al. (2002). Celule musculare netede, dar nu miocite, de origine gazdă în inimile umane transplantate. Circulație, 106(1), 17-19.

Hruban, RH, Long, PP, Perlman, EJ și colab. (1993). Hibridizarea fluorescentă in situ pentru cromozomul Y poate fi utilizată pentru a detecta celulele de origine receptor în inimile alogrefe după transplantul cardiac. Am J Pathol, 142(4), 975-980.

Laflamme, MA, Myerson, D., Saffitz, JE, et al. (2002). Dovezi pentru repopularea cardiomiocitelor de către progenitori extracardiaci în inimile umane transplantate. Circ Res, 00(6), 634-640.

Quaini, F., Urbanek, K., Beltrami, AP, et al. (2002). Himerismul inimii transplantate. N Engl J Med, 346(1), 5-15.

Taylor, DA, Hruban, R., Rodriguez, ER, et al. (2002). Himerismul cardiac ca mecanism de auto-reparare: se întâmplă și dacă da în ce măsură? Circulație, 106(1), 2-4.

Lowes, BD, Minobe, W., Abraham, WT și colab. (1997). Modificări ale expresiei genelor în inima umană intactă. Reglarea în jos a lanțului greu de alfa-miozină în miocardul ventricular hipertrofiat, cu defecțiune. J Clin Invest, 100(9), 2315-2324.

Alpert, NR, & Gordon, MS (1962). Activitatea adenozinfosfatazei miofibrilare în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Physiol, 202, 940-946.

Labeit, S., & Kolmerer, B. (1995). Titine: proteine uriașe responsabile de ultrastructura și elasticitatea musculară. Science, 270(5234), 293-296.

Gregorio, CC, Trombitas, K., Centner, T., et al. (1998). Terminul NH2 al titinei se întinde pe discul Z: interacțiunea sa cu un nou ligand de 19 kD (T-cap) este necesară pentru integritatea sarcomerică. J Cell Biol, 143(4), 1013-1027.

Obermann, WM, Gautel, M., Weber, K., et al. (1997). Structura moleculară a benzii M sarcomerice: cartografierea domeniilor de legare a titinei și miozinei în miomesină și identificarea unui potențial situs de fosforilare reglator în miomesină. EMBO J, 16(2), 211-220.

Hein, S., Scholz, D., Fujitani, N., et al. (1994). Expresia alterată a titinei și a proteinelor contractile în miocardul uman defect. J Mol Cell Cardiol, 26(10), 1291-1306.

Gregorio, CC, Granzier, H., Sorimachi, H., et al. (1999). Asamblarea mușchilor: o realizare titanică? Curr Opin Cell Biol, 11(1), 18-25.

Gelfand, VI și Bershadsky, AD (1991). Dinamica microtubulilor: mecanism, reglare și funcție. Annu Rev Cell Biol, 7, 93-116.

Lockard, VG, & Bloom, S. (1993). Rețeaua de filamente intermediare transcelulare desmin-lamină B în miocitele cardiace. J Mol Cell Cardiol, 25(3), 303-309.

Klietsch, R., Ervasti, JM, Arnold, W., et al. (1993). Complexul distrofină-glicoproteină și laminina se colocaliză la sarcolemă și tubulii transversali ai mușchiului cardiac. Circ Res, 72(2), 349-360.

Choquet, D., Felsenfeld, DP și Sheetz, MP (1997). Rigiditatea matricei extracelulare determină întărirea legăturilor integrină-citoschelet. Cell, 88(1), 39-48.

Koch, PJ și Franke, WW (1994). Cadherine desmozomale: o altă familie multigenă în creștere de molecule de adeziune. Curr Opin Cell Biol, 6(5), 682-687.

Heling, A., Zimmermann, R., Kostin, S., et al. (2000). Expresie crescută a proteinelor citoscheletice, de legătură și extracelulare în miocardul uman defect. Circ Res, 86(8), 846-853.

Rappaport, L. și Samuel, JL (1988). Microtubuli din miocitele cardiace. Int Rev Cytol, 113, 101-143.

Tsutsui, H., Ishihara, K. și Cooper, GT (1993). Rolul citoscheletic în disfuncția contractilă a miocardului hipertrofiat. Science, 260(5108), 682-687.

Tsutsui, H., Tagawa, H., Kent, RL, și colab. (1994). Rolul microtubulilor în disfuncția contractilă a cardiocitelor hipertrofiate. Circulation, 00(1), 533-555.

Tagawa, H., Wang, N., Narishige, T., și colab. (1997). Mecanica citoscheletică în hipertrofia cardiacă cu suprasolicitare de presiune. Circ Res, 80(2), 281-289.

Wang, X., Li, F., Campbell, SE, și colab. (1999). Supraîncărcare cronică de presiune hipertrofie cardiacă și insuficiență la cobai: II. Remodelarea citoscheletică. J Mol Cell Cardiol, 31(2), 319-331.

Milner, DJ, Taffet, GE, Wang, X., și colab. (1999). Absența desminei duce la hipertrofia cardiomiocitelor și la dilatarea cardiacă cu funcția sistolică compromisă. JMol Cell Cardiol, 31(11), 2063-2076.

Kostin, S., Scholz, D., Shimada, T., et al. (1998). Schela proteică internă și externă a sistemului tubular T în cardiomiocite. Cell Tissue Res, 294(3], 449-460.

Ohlendieck, K. (1996). Către o înțelegere a complexului distrofină-glicoproteină: legătura dintre matricea extracelulară și citoscheletul membranei din fibrele musculare. Eur J Cell Biol, 69(1), 1-10.

Ortiz-Lopez, R., Li, H., Su, J., și colab. (1997). Dovezi pentru o mutație missense a distrofinei ca cauză a cardiomiopatiei dilatate X-linked. Circulation, 95(10), 2434-2440.

Towbin, JA (1998). Rolul proteinelor citoscheletice în cardiomiopatii. Curr Opin Cell Biol, 10(1), 131-139.

Towbin, JA, Bowles, KR și Bowles, NE (1999). Etiologiile cardiomiopatiei și insuficienței cardiace. Nat Med, 5(3), 266-267.

Kaprielian, RR, Stevenson, S., Rothery, SM și colab. (2000). Modele distincte de organizare a distrofinei în sarcolema miocitelor și tubulii transversali ai miocardului uman normal și bolnav. Circulation, 101(22), 2586-2594.

Severs, NJ (1990). Joncțiunea lacună cardiacă și discul intercalat. Int J Cardiol, 26(2), 137-173.

Smith, JH, Green, CR, Peters, NS, și colab. (1991). Modele modificate de distribuție a joncțiunii interzise în boala cardiacă ischemică. Un studiu imunohistochimic al miocardului uman folosind microscopia confocală cu scanare laser. Am J Pathol, 139(4), 801-821.

Emdad, L., Uzzaman, M., Takagishi, Y., et al. (2001). Remodelarea joncțiunii golului la ventriculii stângi hipertrofiați ai șobolanilor cu bandă aortică: prevenirea prin blocarea receptorilor angiotensinei II de tip 1. J Mol Cell Cardiol, 33(2), 219-231.

Gutstein, DE, Morley, GE, Tamaddon, H., et al. (2001). Încetinirea conducerii și moartea subită aritmică la șoareci cu inactivarea conexinei cu restricție cardiacă43. Circ Res, 88(3), 333-339.

Lerner, DL, Yamada, KA, Schuessler, RB, et al. (2000). Debut accelerat și incidență crescută a aritmiilor ventriculare induse de ischemie la șoarecii cu deficit de Cx43. Circulation, 101(5), 547-552.

Jugdutt, BI (2003). Remodelarea ventriculară după infarct și matricea de colagen extracelular: când este suficient? Circulation, 108(11), 1395-1403.

Miner, EC și Miller, WL (2006). O privire între cardiomiocite: matricea extracelulară în insuficiența cardiacă. Mayo Clin Proc, 81(1), 71-76.

Spinale, FG (2007). Remodelarea matricei miocardice și metaloproteinazele matriceale: influență asupra formei și funcției cardiace. Physiol Rev, 87(4), 1285-1342.

Weber, KT, Brilla, CG și Janicki, JS (1993). Fibroza miocardică: semnificație funcțională și factori de reglare. Cardiovasc Res, 27(3), 341-348.

Weber, KT, Sun, Y., Tyagi, SC, et al. (1994). Rețeaua de colagen a miocardului: funcție, remodelare structurală și mecanisme de reglare. J Mol Cell Cardiol, 26(3), 279-292.

Rossi, MA, Abreu, MA, & Santoro, LB (1998). Imagini în medicina cardiovasculară. Scheletul de țesut conjunctiv al inimii umane: o demonstrație prin metoda microscopului electronic cu scanare prin macerare celulară. Circulation, 97(9), 934-935.

Weber, KT, Pick, R., Janicki, JS, et al. (1988). Legături inadecvate de colagen în cardiopatia dilatată. Am Heart J, 116 (6 pct. 1), 1641-1646.

Gunja-Smith, Z., Morales, AR, Romanelli, R., et al. (1996). Remodelarea colagenului miocardic uman în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Rolul metaloproteinazelor și legăturilor încrucișate de piridinolină. Am J Pathol, 148(5), 1639-1648.

Spinale, FG, Tomita, M., Zellner, JL, et al. (1991). Remodelarea colagenului și modificări ale funcției VS în timpul dezvoltării și recuperării din tahicardia supraventriculară. Am J Physiol, 261 (2 pt 2), H308-H318.

Abrahams, C., Janicki, JS și Weber, KT (1987). Hipertrofia miocardică la Macaca fascicularis. Remodelarea structurală a matricei de colagen. Lab Invest, 56(6), 676-683.

Weber, KT, Janicki, JS, Shroff, SG și colab. (1988). Remodelarea colagenului a miocardului primatelor neumane supraîncărcate de presiune, hipertrofiate. Circ Res, 62(4), 757-765.

Weber, KT și Brilla, CG (1991). Hipertrofie patologică și interstițiu cardiac. Fibroza și sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Circulation, 83(6), 1849-1865.

Schaper, J., & Speiser, B. (1992). Matricea extracelulară din inima umană în deficiență. Basic Res Cardiol, 87(suppl. 1), 303-309.

Boluyt, MO, O'Neill, L., Meredith, AL, et al. (1994). Modificări ale expresiei genelor cardiace în timpul tranziției de la hipertrofie stabilă la insuficiență cardiacă. Supreglare marcată a genelor care codifică componente ale matricei extracelulare. Circ Res, 75(1), 23-32.

Villari, B., Campbell, SE, Hess, OM, et al. (1993). Influența rețelei de colagen asupra funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng în boala valvei aortice. J Am Coll Cardiol, 22(5), 1477-1484.

Kato, S., Spinale, FG, Tanaka, R., și colab. (1995). Inhibarea reticulării colagenului: efecte asupra colagenului fibrilar și a funcției diastolice ventriculare. Am J Physiol, 269 (3 pt 2), H863-H868.

Stroud, JD, Baicu, CF, Barnes, MA, et al. (2002). Proprietățile vâscoelastice ale miocardului hipertrofiat cu supraîncărcare de presiune: efectul tratamentului cu serin protează. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282(6), H2324-H2335.

Katz, AM și Zile, MR (2006). Noul mecanism molecular în insuficiența cardiacă diastolică. Circulation, 113(16), 1922-1925.

Zile, MR, Baicu, CF, & Gaasch, WH (2004). Insuficiență cardiacă diastolică - anomalii în relaxarea activă și rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. N Engl J Med, 350(19), 1953-1959.

Dell'italia, LJ, Balcells, E., Meng, QC, et al. (1997). Hipertrofia cardiacă cu supraîncărcare de volum nu este afectată de tratamentul cu inhibitori ECA la câini. Am J Physiol, 273 (2 pt 2), H961-H970.

Perry, GJ, Wei, CC, Hankes, GH și colab. (2002). Blocarea receptorului de angiotensină II nu îmbunătățește funcția ventriculară stângă și remodelarea în regurgitarea mitrală subacută la câine. J Am Coll Cardiol, 39(8), 1374-1379.

Tsutsui, H., Spinale, FG, Nagatsu, M., și colab. (1994). Efectele blocajului beta-adrenergic cronic asupra anomaliilor ventriculare stângi și ale cardiocitelor insuficienței mitrale cronice canine. J Clin Invest, 93(6), 2639-2648.

Weber, KT, Pick, R., Silver, MA, et al. (1990). Colagenul fibrilar și remodelarea ventriculului stâng canin dilatat. Circulation, 82(4), 1387-1401.

Brew, K., Dinakarpandian, D. și Nagase, H. (2000). Inhibitori tisulare ai metaloproteinazelor: evoluție, structură și funcție. Biochim Biophys Acta, 1477(1-2), 267-283.

Nagase, H., Visse, R., & Murphy, G. (2006). Structura și funcția metaloproteinazelor matriceale și a TIMP-urilor. Cardiovasc Res, 69(3), 562-573.

Sundstrom, J., Evans, JC, Benjamin, EJ, et al. (2004). Relațiile dintre nivelurile plasmatice totale de TIMP-1 cu factorii de risc cardiovascular și măsurile ecocardiografice: Studiul Framingham Heart. Eur Heart J, 25(17), 1509-1516.

Cavusoglu, E., Ruwende, C., Chopra, V., et al. (2006). Inhibitorul tisular al metaloproteinazei-1 (TIMP-1) este un predictor independent al mortalității de orice cauză, mortalității cardiace și infarctului miocardic. Am Heart J, 151(5), e1101-e1108.

Weber, KT (1995). Vindecarea rănilor în bolile cardiovasculare. Armonk, NY: Futura.

Marino, TA, Kent, RL, Uboh, CE, și colab. (1985). Analiza structurală a hipertrofiei presiunii versus suprasarcină de volum a ventriculului drept al pisicii. Am J Physiol, 249 (2 pt 2), H371-H379.

Apstein, CS, Lecarpentier, Y., Mercadier, JJ, et al. (1987). Modificări ale performanței mușchilor papilari LV și ale compoziției miozinei cu insuficiență aortică la șobolani. Am J Physiol, 253 (5 pt 2), H1005-H1011.

Silver, MA, Pick, R., Brilla, CG, et al. (1990). Remodelarea colagenului fibrilar reactiv și reparator la ventriculul stâng de șobolan hipertrofiat: două modele experimentale de fibroză miocardică. Cardiovasc Res, 24(9), 741-747.

Brilla, CG, & Maisch, B. (1994). Reglarea remodelării structurale a miocardului: de la hipertrofie la insuficiență cardiacă. Eur Heart J, 15(suppl. D), 45-52.

Brilla, CG, Matsubara, LS și Weber, KT (1993). Tratamentul anti-aldosteron și prevenirea fibrozei miocardice în hiperaldosteronismul primar și secundar. J Mol Cell Cardiol, 25(5), 563-575.

Weber, KT, Sun, Y., & Campbell, SE (1995). Remodelarea structurală a inimii de către țesutul fibros: rolul hormonilor circulanți și al peptidelor produse local. Eur Heart J, 16 (suppl. N), 12-18.

Anversa, P., Loud, AV, Levicky, V., et al. (1985). Insuficiență ventriculară stângă indusă de infarct miocardic. II. Morfometria tisulară. Am J Physiol, 248 (6 pt 2), H883-H889.

Karam, R., Healy, BP și Wicker, P. (1990). Rezerva coronariană este deprimată în hipertrofia cardiacă reactivă post-infarct miocardic. Circulation, 81(1), 238-246.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilității la catecolamine și a densității receptorilor beta-adrenergici în inimile umane în deficiență. N Engl J Med, 307(4), 205-211.

Ungerer, M., Bohm, M., Elce, JS, et al. (1993). Expresie alterată a receptorilor kinazei beta-adrenergici și a receptorilor beta 1-adrenergici în inima umană defectuoasă. Circulation, 87(2), 454-463.

Saks, VA, Belikova, YO, Kuznetsov, AV, et al. (1991). Calea fosfocreatinei pentru transportul energiei: difuzia ADP și cardiomiopatie. Am J Physiol, 261 (suppl. 4), 30-38.

Reinecke, H., Studer, R., Vetter, R., şi colab. (1996). Activitatea de schimb cardiac Na+/Ca2+ la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Cardiovasc Res, 31(1), 48-54.

Schillinger, W., Lehnart, SE, Prestle, J., şi colab. (1998). Influența schimbătorului SR Ca(2+)-ATPază și Na(+)-Ca(2+) asupra relației forță-frecvență. Basic Res Cardiol, 93(suppl. 1), 38-45.

Davies, CH, Davia, K., Bennett, JG, et al. (1995). Contracție redusă și răspuns de frecvență alterat al miocitelor ventriculare izolate de la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 92(9), 2540-2549.

Capasso, JM, & Anversa, P. (1992). Performanța mecanică a miocitelor scutite după infarct miocardic la șobolani: efectele tratamentului cu captopril. Am J Physiol, 263 (3 pt 2), H841-H849.

Spinale, FG, Fulbright, BM, Mukherjee, R., și colab. (1992). Relația dintre funcția ventriculară și cea a miocitelor cu cardiomiopatia indusă de tahicardie. Circ Res, 71(1), 174-187.

Kiss, E., Ball, NA, Kranias, EG, et al. (1995). Modificări diferențiale ale nivelurilor de proteine Ca(2+)-ATPazei reticulare sarcoplasmatice ale fosfolambanului cardiac. Efecte asupra transportului și mecanicii de Ca2+ în hipertrofia compensată de suprasarcină de presiune și insuficiență cardiacă congestivă. Circ Res, 77(4), 759-764.

Naqvi, RU și Macleod, KT (1994). Efectul hipertrofiei asupra mecanismelor de relaxare în miocite cardiace izolate de la cobai. Am J Physiol, 267 (5 pt 2), H1851-H1861.

Hohl, CM, Hu, B., Fertel, RH, et al. (1993). Efectele obezității și hipertensiunii asupra miocitelor ventriculare: comparație a celulelor de la SHHF/Mcc-cp adulți și JCR: șobolani LA-cp. Cardiovasc Res, 27(2), 238-242.

Naqvi, RU, del Monte, F., O'Gara, P., et al. (1994). Caracteristicile miocitelor izolate din inimile cobaii hipertensivi renovasculari. Am J Physiol, 266(5 Pt 2), H1886-H1895.

del Monte, F., O'Gara, P., Poole-Wilson, PA, et al. (1995). Geometria celulară și anomalii contractile ale miocitelor din ventriculul stâng uman defectuos. Cardiovasc Res, 30(2), 281-290.

Prahash, AJC, Gupta, S. și Anand, IS (2000). Răspunsul miocitelor la stimularea beta-adrenergică este păstrat în miocardul neinfarct al șobolanului disfuncțional global după infarct miocardic. Circulation, 102(15), 1840-1846.

Urabe, Y., Hamada, Y., Spinale, FG, şi colab. (1993). Performanța contractilă a cardiocitelor în hipertrofia experimentală de supraîncărcare a volumului biventricular. Am J Physiol, 264 (5 pt 2), H1615-H1623.

Stroud, JD, Baicu, CF, Isomatsu, Y., et al. (2001). Modificări ale matricei extracelulare de colagen după performanța sistolică în miocard hipertrofiat normal și supraîncărcat cu presiune. Circulație, 102(18), II-627.

Sabbah, HN, & Goldstein, S. (1993). Remodelarea ventriculară: consecințe și terapie. Eur Heart J, 14 (suppl. C), 24-29.

Douglas, PS, Morrow, R., Ioli, A., et al. (1989). Forma ventriculară stângă, postîncărcare și supraviețuire în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 13(2), 311-315.

Kono, T., Sabbah, HN, Rosman, H., et al. (1992). Forma ventriculară stângă este determinantul principal al insuficienței mitrale funcționale în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 20(7), 1594-1598.

Florea, VG, Henein, MY, Anker, SD, et al. (2000). Relația modificărilor în timp ale dimensiunii și funcției ventriculare cu cele ale capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am Heart J, 139(5), 913-917.

Cohn, JN, Johnson, GR, Shabetai, R., et al. (1993). Fracția de ejecție, consumul maxim de oxigen la efort, raportul cardiotoracic, aritmiile ventriculare și norepinefrina plasmatică ca determinanți ai prognosticului în insuficiența cardiacă. Circulație, 87(suppl. 6), VI5-V16.

Cohn, JN (1995). Baza structurală a insuficienței cardiace. Remodelarea ventriculară și inhibarea sa farmacologică. Circulation, 91(10), 2504-2507.

Meerson, FZ (1962). Hiperfuncția compensatorie a inimii și insuficiența cardiacă. Circ Res, 10, 250-258.

Gaudron, P., Eilles, C., Kugler, I., et al. (1993). Disfuncție progresivă a ventriculului stâng și remodelare după infarctul miocardic. Mecanisme potențiale și predictori timpurii. Circulation, 87(3), 755-763.

Sharpe, N., Smith, H., Murphy, J., și colab. (1991). Prevenirea precoce a disfuncției ventriculare stângi după infarct miocardic cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei. Lancet, 337(8746), 872-876.

Dargie, HJ (2001). Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet, 357(9266), 1385-1390.

Doughty, RN, Whalley, GA, Walsh, H., și colab. (2001). Efectele carvedilolului asupra remodelării ventriculare stângi la pacienții după infarct miocardic acut: substudiul CAPRICORN echo. Tiraj, 104(suppl. 17), II-517 (rezumat).

Grupul de colaborare cu inhibitori ai ECA pentru infarct miocardic (1998). Indicații pentru inhibitorii ECA în tratamentul precoce al infarctului miocardic acut: prezentare sistematică a datelor individuale de la 100.000 de pacienți în studii randomizate. Circulation, 97(22), 2202-2212.

Efectul ramiprilului asupra mortalității și morbidității supraviețuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficiență cardiacă. (1993). Investigatorii studiului privind eficacitatea ramiprilului infarctului acut (aire). Lancet, 342(8875), 821-828.

Buch, P., Rasmussen, S., Abildstrom, SZ, et al. (2005). Impactul pe termen lung al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei trandolapril asupra mortalității și internărilor la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după un infarct miocardic: urmărire până la 12 ani. Eur Heart J, 26(2), 145-152.

Grossman, W. (1980). Hipertrofia cardiacă: adaptare utilă sau proces patologic? Am J Med, 69(4), 576-584.

Katz, AM (1990). Cardiomiopatie de suprasolicitare. Un determinant major al prognosticului în insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 322(2), 100-110.

Raya, TE, Fonken, SJ, Lee, RW, et al. (1991). Efectele hemodinamice ale blocării directe a angiotensinei II în comparație cu inhibarea enzimei de conversie în modelul de insuficiență cardiacă la șobolan. Am JHypertens, 4(4 pct. 2), 334S-340S.

Schieffer, B., Wirger, A., Meybrunn, M., şi colab. (1994). Efecte comparative ale inhibării cronice a enzimei de conversie a angiotensinei și blocării receptorului angiotensinei II de tip 1 asupra remodelării cardiace după infarct miocardic la șobolan. Circulation, 89(5), 2273-2282.

McDonald, KM, Rector, T., Carlyle, PF, et al. (1994). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei și blocarea receptorilor beta-adrenergici regresează remodelarea ventriculară stabilită într-un model canin de leziuni miocardice discrete. J Am Coll Cardiol, 24(7), 1762-1768.

Tamura, T., Said, S., Harris, J., şi colab. (2000). Remodelarea inversă a hipertrofiei miocitelor cardiace în hipertensiune arterială și insuficiență prin țintirea sistemului renină-angiotensină. Circulation, 102(2), 253-259.

Xu, X., Wan, W., Ji, L., și colab. (2008). Antrenamentul fizic combinat cu blocarea receptorului de angiotensină II limitează remodelarea ventriculară post-infarct la șobolani. Cardiovasc Res, 78(3), 523-532.

Konstam, MA, Kronenberg, MW, Rousseau, MF și colab. (1993). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei enalapril asupra progresiei pe termen lung a dilatației ventriculare stângi la pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică. Investigatorii SOLVD (studii ale disfuncției ventriculare stângi). Circulație, 88(5 pct. 1), 2277-2283.

Konstam, MA, Rousseau, MF, Kronenberg, MW, et al. (1992). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei enalapril asupra progresiei pe termen lung a disfuncției ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 86(2), 431-438.

St John Sutton, M., Pfeffer, MA, Plappert, T., și colab. (1994). Măsurătorile ecocardiografice bidimensionale cantitative sunt predictori majori ai evenimentelor cardiovasculare adverse după infarctul miocardic acut. Efectele protectoare ale captoprilului. Circulation, 89(1), 68-75.

Hall, SA, Cigarroa, CG, Marcoux, L., et al. (1995). Cursul de timp al îmbunătățirii funcției, masei și geometriei ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă tratați cu blocaj beta-adrenergic. J Am Coll Cardiol, 25(5), 1154-1161.

Sabbah, HN, Sharov, VG, Gupta, RC și colab. (2000). Terapia cronică cu metoprolol atenuează apoptoza cardiomiocitelor la câinii cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 36(5), 1698-1705.

Hayashi, M., Tsutamoto, T., Wada, A., et al. (2003). Administrarea imediată de spironolactonă antagonist al receptorilor mineralocorticoizi previne remodelarea ventriculară stângă post-infarct asociată cu suprimarea unui marker al sintezei de colagen miocardic la pacienții cu primul infarct miocardic acut anterior. Circulation, 107(20), 25592565.

Tsutamoto, T., Wada, A., Maeda, K., et al. (2001). Efectul spironolactonei asupra peptidei natriuretice ale creierului plasmatic și remodelării ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 37(5), 1228-1233.

Pitt, B., Reichek, N., Willenbrock, R., et al. (2003). Efectele eplerenonei, enalaprilului și eplerenonei/enalaprilului la pacienții cu hipertensiune arterială esențială și hipertrofie ventriculară stângă: studiul 4E-hipertrofie ventriculară stângă. Circulation, 108(15), 18311838.

Chan, AK, Sanderson, JE, Wang, T., și colab. (2007). Antagonismul receptorilor de aldosteron induce remodelarea inversă atunci când este adăugat la blocarea receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 50(7), 591-596.

Cohn, JN, & Tognoni, G. (2001). Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. N Engl J Med, 345(23), 1667-1675.

Maggioni, AP, Anand, I., Gottlieb, SO, et al. (2002). Efectele valsartanului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă care nu primesc inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. J Am Coll Cardiol, 40(8), 1414-1421.

Wong, M., Staszewsky, L., Latini, R., et al. (2002). Valsartanul aduce beneficii structurii și funcției ventriculare stângi în insuficiența cardiacă: studiu ecocardiografic Val-HeFT. J Am Coll Cardiol, 40(5), 970-975.

Wong, M., Staszewsky, L., Latini, R., et al. (2004). Severitatea remodelării ventriculare stângi definește rezultatele și răspunsul la terapia în insuficiența cardiacă: datele ecocardiografice ale studiului cu insuficiență cardiacă cu valsartan (Val-HeFT). J Am Coll Cardiol, 43(11), 2022-2027.

Lindholm, LH, Ibsen, H., Dahlof, B., şi colab. (2002). Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu diabet zaharat în intervenția losartan pentru reducerea obiectivului în studiul hipertensiunii arteriale (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet, 359(9311), 1004-1010.

Cintron, G., Johnson, G., Francis, G., şi colab. (1993). Semnificația prognostică a modificărilor în serie ale fracției de ejecție a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 87(suppl. 6), VI17-VII23.

Cohn, JN, Tam, SW, Anand, IS și colab. (2007). Dinitratul de izosorbid și hidralazina într-o combinație cu doză fixă produce o regresie suplimentară a remodelării ventriculare stângi într-o populație neagră bine tratată cu insuficiență cardiacă: rezultate din A-HeFT. J Card Fail, 13(5), 331-339.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., și colab. (2004). Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 351(20), 2049-2057.

Strauer, BE, Brehm, M., Zeus, T., et al. (2002). Repararea miocardului infarctat prin transplant autolog de celule mononucleare de măduvă osoasă intracoronară la om. Circulation, 106(15), 1913-1918.

Assmus, B., Schachinger, V., Teupe, C., et al. (2002). Transplantul de celule progenitoare și îmbunătățirea regenerării în infarctul miocardic acut (TOPCARE-AMI). Circulation, 106(24), 3009-3017.

Schachinger, V., Assmus, B., Britten, MB, et al. (2004). Transplantul de celule progenitoare şi îmbunătățirea regenerării în infarctul miocardic acut: rezultatele finale pe un an ale studiului TOPCARE-AMI. J Am Coll Cardiol, 44(8), 1690-1699.

Meyer, GP, Wollert, KC, Lotz, J., și colab. (2006). Transferul intracoronar de celule ale măduvei osoase după infarctul miocardic: date de urmărire la optsprezece luni din studiul randomizat, controlat BOOST (transferul măduvei osoase pentru a îmbunătăți regenerarea infarctului cu supradenivelarea ST). Circulation, 113(10), 1287-1294.

Wollert, KC, Meyer, GP, Lotz, J., et al. (2004). Transferul de celule ale măduvei osoase autologe intracoronarian după infarctul miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet, 364(9429), 141-148.

Lunde, K., Solheim, S., Aakhus, S., și colab. (2006). Injectarea intracoronară a celulelor mononucleare ale măduvei osoase în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 355(12), 1199-1209.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 355(12), 1210-1221.

De Bonis, M., & Alfieri, O. (2007). Metode chirurgicale pentru a inversa remodelarea ventriculară stângă. Curr Heart Fail Rep, 4(4), 214-220.

Velazquez, EJ, Lee, KL, O'Connor, CM, et al. (2007). Motivul și designul tratamentului chirurgical pentru insuficiența cardiacă ischemică (STICH). J Thorac Cardiovasc Surg, 134(6), 1540-1547.

275 Jones, RH, Velazquez, EJ, Michler, RE, et al. Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucție ventriculară chirurgicală. N. Engl J Med. 360(17), 1705-1717.

Monrad, ES, Hess, OM, Murakami, T., et al. (1988). Cursul temporal al regresiei hipertrofiei ventriculare stângi după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 77(6), 1345-1355.

Villari, B., Vassalli, G., Monrad, ES, et al. (1995). Normalizarea disfuncției diastolice în stenoza aortică târziu după înlocuirea valvei. Circulation, 91(9), 2353-2358.

Gerdes, AM, Clark, LC și Capasso, JM (1995). Regresia hipertrofiei cardiace după închiderea unei fistule aortocave la șobolani. Am J Physiol, 268 (6 pt 2), H2345-H2351.

Francis, GS, Anwar, F., Bank, AJ, și colab. (1999). Apoptoza, Bcl-2 și antigenul nuclear celular în proliferare în inima umană în deficiență: observații făcute după implantarea dispozitivului de asistență ventriculară stângă. J Card Fail, 5(4), 308-315.

Burkhoff, D., Klotz, S. și Mancini, DM (2006). Remodelarea inversă indusă de LVAD: implicații de bază și clinice pentru recuperarea miocardică. J Card Fail, 12(3), 227-239.

Drakos, SG, Terrovitis, JV, Anastasiou-Nana, MI, et al. (2007). Remodelarea inversă în timpul descărcării mecanice pe termen lung a ventriculului stâng. J Mol Cell Cardiol, 43(3), 231-242.

Levin, HR, Oz, MC, Chen, JM și colab. (1995). Inversarea dilatației ventriculare cronice la pacienții cu cardiomiopatie în stadiu terminal prin descărcare mecanică prelungită. Circulation, 91(11), 2717-2720.

Dipla, K., Mattiello, JA, Jeevandam, V., et al. (1998). Recuperarea miocitelor după suport circulator mecanic la oameni cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 97(23), 2316-2322.

Soppa, GK, Barton, PJ, Terracciano, CM și colab. (2008). Ventricularul stâng asista modificările moleculare induse de dispozitiv în miocardul defect. Curr Opin Cardiol, 23(3), 206-218.

Terracciano, CM, Harding, SE, Adamson, D., et al. (2003). Modificări ale intrării sarcolemului de Ca și ale conținutului de Ca din reticulul sarcoplasmatic în miocitele ventriculare de la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal după recuperarea miocardică după terapia farmacologică combinată cu dispozitivul de asistare ventriculară. Eur Heart J, 24(14), 1329-1339.

Dandel, M., Weng, Y., Siniawski, H., et al. (2005). Rezultate pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică după înțărcare de la dispozitivele de asistență ventriculară stângă. Circulație, 112(suppl. 9), I37-I45.

Farrar, DJ, Holman, WR, Mcbride, LR și colab. (2002). Urmărirea pe termen lung a pacienților cu dispozitivul de asistență ventricular Thoratec care au fost restabiliți cu succes după recuperarea funcției ventriculare. J Heart Lung Transplant, 21(5), 516-521.

Frazier, OH, Delgado, RM, III, Scroggins, N., și colab. (2004). Legătura mecanică către ameliorarea insuficienței cardiace acute severe „nonischemice, non-miocardite". Congest Heart Fail, 10(2), 109-113.

Frazier, OH și Myers, TJ (1999). Sistemul de asistență al ventriculului stâng ca punte către recuperarea miocardică. Ann Thorac Surg, 68(2), 734-741.

Mancini, DM, Beniaminovitz, A., Levin, H., și colab. (1998). Incidența scăzută a recuperării miocardice după implantarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 98(22), 2383-2389.

Simon, MA, Kormos, RL, Murali, S., et al. (2005). Recuperarea miocardică folosind dispozitive de asistență ventriculară: prevalență, caracteristici clinice și rezultate. Circulație, 112(suppl. 9), I32-I36.

Birks, EJ, Tansley, PD, Hardy, J., și colab. (2006). Dispozitiv de asistare a ventriculului stâng și terapie medicamentoasă pentru inversarea insuficienței cardiace. N Engl J Med, 355(18), 1873-1884.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., și colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 352(15), 1539-1549.

Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., et al. (2002). Beneficiile pe termen lung ale stimularii biventriculare în insuficiența cardiacă congestivă: rezultate din studiul MUltisite STimulation in cardiomiopathy (MUSTIC). J Am Coll Cardiol, 40(1), 111-118.

Molhoek, SG, Bax, JJ, van Erven, L., și colab. (2004). Comparația beneficiilor terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu cardiomiopatie ischemică versus cardiomiopatie dilatată idiopatică. Am J Cardiol, 93(7), 860-863.

Sutton, MG, Plappert, T., Hilpisch, KE, et al. (2006). Remodelarea structurală ventriculară stângă inversă susținută cu resincronizare cardiacă la un an este o funcție a etiologiei: dovezi ecocardiografice Doppler cantitative din evaluarea clinică randomizată multicentrică sincronizată (MIRACLE). Circulation, 113(2), 266-272.

Sutton, MS și Keane, MG (2007). Remodelarea inversă în insuficiența cardiacă cu terapia de resincronizare cardiacă. Heart, 93(2), 167-171.

Fruhwald, FM, Fahrleitner-Pammer, A., Berger, R., et al. (2007). Efectele precoce și susținute ale terapiei de resincronizare cardiacă asupra peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă și asincronie cardiacă. Eur Heart J, 28(13), 1592-1597.

Chaudhry, PA, Mishima, T., Sharov, VG, et al. (2000). Reținerea epicardică pasivă previne remodelarea ventriculară în insuficiența cardiacă. Ann Thorac Surg, 70(4), 12751280.

Saavedra, WF, Tunin, RS, Paolocci, N., et al. (2002). Remodelarea inversă și rezerva adrenergică îmbunătățită din suportul extern pasiv în insuficiența cardiacă dilatată experimentală. J Am Coll Cardiol, 39(12), 2069-2076.

Sabbah, HN, Sharov, VG, Gupta, RC și colab. (2003). Inversarea anomaliilor cronice moleculare și celulare datorate insuficienței cardiace prin izolarea ventriculară mecanică pasivă. Circ Res, 93(11), 1095-1101.

Blom, AS, Mukherjee, R., Pilla, JJ, et al. (2005). Dispozitivul de suport cardiac modifică geometria ventriculului stâng și structura miocardică după infarctul miocardic. Circulation, 112(9), 1274-1283.

Blom, AS, Pilla, JJ, Arkles, J., și colab. (2007). Reținerea ventriculară previne expansiunea infarctului și îmbunătățește funcția zonei de frontieră după infarctul miocardic: un studiu care utilizează imagistica prin rezonanță magnetică, modelarea tridimensională a suprafeței și marcarea miocardică. Ann Thorac Surg, 84(6), 2004-2010.

Pilla, JJ, Blom, AS, Gorman, JH, III, et al. (2005). Reținerea ventriculară postinfarct precoce îmbunătățește dinamica de îngroșare a peretelui zonei de frontieră în timpul remodelării. Ann Thorac Surg, 80(6), 2257-2262.

Mann, DL, Acker, MA, Jessup, M., și colab. (2007). Evaluarea clinică a dispozitivului de sprijin cardiac CorCap la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Ann Thorac Surg, 84(4), 1226-1235.

Starling, RC, Jessup, M., Oh, JK și colab. (2007). Beneficii susținute ale dispozitivului de sprijin cardiac CorCap asupra remodelării ventriculare stângi: rezultate de urmărire de trei ani din studiul clinic Acorn. Ann Thorac Surg, 84(4), 1236-1242.

Giannuzzi, P., Temporelli, PL, Corra, U., et al. (1997). Atenuarea remodelării nefavorabile prin antrenament la pacienții postinfarct cu disfuncție ventriculară stângă: rezultatele exercițiului în studiul privind disfuncția ventriculară stângă (ELVD). Tiraj, 96(6), 1790-1797.

Musch, TI (1992). Efectele antrenamentului de sprint asupra volumului maxim de accident vascular cerebral la șobolani cu infarct miocardic cronic. J Appl Physiol, 72(4), 1437-1443.

Shephard, RJ și Balady, GJ (1999). Exercițiul ca terapie cardiovasculară. Circulation, 99(7), 963-972.

Hammerman, H., Schoen, FJ și Kloner, RA (1983). Exercițiile fizice pe termen scurt au un efect prelungit asupra formării cicatricilor după infarctul miocardic acut experimental. J Am Coll Cardiol, 2(5), 979-982.

Kloner, RA și Kloner, JA (1983). Efectul exercițiului timpuriu asupra formării cicatricilor de infarct miocardic. Am Heart J, 106 (5 pct. 1), 1009-1013.

Orenstein, TL, Parker, TG, Butany, JW, și colab. (1995). Remodelarea ventriculară stângă favorabilă după un infarct miocardic mare prin antrenament. Efectul asupra morfologiei ventriculare și asupra expresiei genelor. J Clin Invest, 96(2), 858-866.

Varin, R., Mulder, P., Richard, V., și colab. (1999). Exercițiile fizice îmbunătățesc vasodilatația mediată de flux a arterelor musculare scheletice la șobolanii cu insuficiență cardiacă cronică. Rolul oxidului nitric, al prostanoizilor și al stresului oxidant. Circulation, 99(22), 2951-2957.

Wan, W., Powers, AS, Li, J., et al. (2007). Efectul antrenamentului post-infarct miocardic asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a funcției cardiace. Am J Med Sci, 334(4), 265-273.

Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., et al. (1999). Studiu randomizat, controlat de antrenament pe termen lung cu exerciții fizice moderate în insuficiența cardiacă cronică: efecte asupra capacității funcționale, calității vieții și rezultatul clinic. Circulation, 99(9), 1173-1182.

Coats, AJ, Adamopoulos, S., Meyer, TE, et al. (1990). Efectele antrenamentului fizic în insuficiența cardiacă cronică. Lancet, 335(8681), 63-66.

Coats, AJ, Adamopoulos, S., Radaelli, A., et al. (1992). Test controlat al antrenamentului fizic în insuficiența cardiacă cronică. Performanța la efort, hemodinamică, ventilație și funcție autonomă. Circulation, 85(6), 2119-2131.

Hambrecht, R., Gielen, S., Linke, A., et al. (2000). Efectele antrenamentului fizic asupra funcției ventriculare stângi și a rezistenței periferice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: un studiu randomizat. JAMA, 283(23), 3095-3101.

Piepoli, MF, Davos, C., Francis, DP, et al. (2004). Meta-analiză de antrenament de exerciții a studiilor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (EXTraMATCH). BMJ, 328(7433), 189.

O'Connor, CM (2008). Rezultatele privind morbiditatea și mortalitatea din antrenamentul aerobic în insuficiența cardiacă: rezultatele insuficienței cardiace și un studiu controlat care investighează rezultatele studiului antrenamentului (HF-ACTION). New Orleans: lucrare prezentată la sesiunile științifice ale American Heart Association din 2008.

Recomandări pentru antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Grupul de lucru privind reabilitarea cardiacă și fiziologia efortului și Grupul de lucru privind

insuficiența cardiacă al Societății Europene de Cardiologie. (2001). Eur Heart J, 22(2), 125-135.

Pina, IL, Apstein, CS, Balady, GJ, et al. (2003). Exerciții fizice și insuficiență cardiacă: o declarație a comitetului Asociației Americane a Inimii privind exercițiile fizice, reabilitarea și prevenirea. Circulation, 107(8), 1210-1225.

Haykowsky, MJ, Liang, Y., Pechter, D., et al. (2007). O meta-analiză a efectului antrenamentului fizic asupra remodelării ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă: beneficiul depinde de tipul de antrenament efectuat. J Am Coll Cardiol, 49(24), 2329-2336.

Pfeffer, MA, & Pfeffer, JM (1987). Mărirea ventriculară și supraviețuirea redusă după infarct miocardic. Circulație, 75(5 pt, 2), IV93-IV97.

Kramer, DG, Trikalinos, TA, Kent, DM și colab. (2010). Evaluarea cantitativă a efectelor medicamentelor sau dispozitivelor asupra remodelării ventriculare ca predictori ai efectelor terapeutice asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă: o abordare de meta-analiză. J Am Coll Cardiol. (vol. 56), nr. 5.

Investigatorii SOLVD (1991). Efectul enalaprilului asupra supraviețuirii la pacienții cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse și insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325(5), 293-302.

Investigatorii SOLVD (1992). Efectul enalaprilului asupra mortalității și dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse. N Engl J Med, 327(10), 685-691.

Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică (1999). Studiu randomizat de intervenție cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353(9169), 2001-2007.

Packer, M., Antonopoulos, GV, Berlin, JA, et al. (2001). Efectele comparative ale carvedilolului și metoprololului asupra fracției de ejecție a ventriculului stâng în insuficiența cardiacă: rezultatele unei meta-analize. Am Heart J, 141(6), 899-907.

Poole-Wilson, PA, Swedberg, K., Cleland, JG și colab. (2003). Comparația dintre carvedilol și metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în studiul european cu carvedilol sau metoprolol (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet, 362(9377), 7-13.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Investigatorii studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 341(10), 709-717.

Rousseau, MF, Konstam, MA, Benedict, CR, et al. (1994). Progresia disfuncției ventriculare stângi secundară bolii coronariene, activarea neurohormonală susținută și efectele terapiei

cu ibopamină în timpul terapiei pe termen lung cu inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. Am J Cardiol, 73(7), 488-493.

Hampton, JR, van Veldhuisen, DJ, Kleber, FX și colab. (1997). Studiu randomizat al efectului ibopaminei asupra supraviețuirii la pacienții cu insuficiență cardiacă severă avansată. Al doilea studiu prospectiv randomizat al investigatorilor ibopaminei privind mortalitatea și eficacitatea (PRIME II). Lancet, 349(9057), 971-977.

Konstam, MA, Patten, RD, Thomas, I., și colab. (2000). Efectele losartanului și captoprilului asupra volumelor ventriculare stângi la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă: rezultate ale substudiului ELITE privind funcția ventriculară. Am Heart J, 139(6), 1081-1087.

Udelson, JE, Antonopoulos, GV, Proulx, G., et al. (2000). Comparație a inhibării vasopeptidazei duale pe termen lung cu omapatrilat cu inhibarea ACE cu lisinopril pe volumele ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tiraj, 102, II-536.

Packer, M., Califf, RM, Konstam, MA, et al. (2002). Comparația dintre omapatrilat și enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: omapatrilat versus enalapril studiu randomizat de utilitate în reducerea evenimentelor (OVERTURE). Circulation, 106(8), 920-926.

Pitt, B., Poole-Wilson, PA, Segal, R., et al. (2000). Efectul losartanului în comparație cu captopril asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică: studiu randomizat - studiul de supraviețuire al insuficienței cardiace losartan ELITE II. Lancet, 355(9215), 1582-1587.

Luscher, TF, Enseleit, F., Pacher, R., et al. (2002). Efectele hemodinamice și neuroumorale ale blocării selective a receptorilor endotelinei A (ET[A]) în insuficiența cardiacă cronică: studiul de blocare a receptorilor ET(A) (HEAT). Circulation, 106(21), 2666-2672.

Spieker, LE, Mitrovic, V., Noll, G., et al. (2000). Efectele acute hemodinamice și neuroumorale ale blocării selective a receptorilor ET(A) la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. ET 003 anchetatori. J Am Coll Cardiol, 35(7), 1745-1752.

Anand, I., McMurray, J., Cohn, JN, și colab. (2004). Efectele pe termen lung ale darusentanului asupra remodelării ventriculare stângi și a rezultatelor clinice în studiul antagonist al receptorilor endotelinei în insuficiența cardiacă (EARTH): studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 364(9431), 347-354.

Chandrashekhar, Y., Prahash, AJ, Sen, S., și colab. (2003). Rolul argininei vasopresinei și al receptorilor săi în inima normală și defectuoasă a șobolanului. J Mol Cell Cardiol, 35(5), 495-504.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului pe cale orală la pacienții spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace: studiul rezultat EVEREST. JAMA, 297(12), 1319-1331.

Schapira, JN, Kohn, MS, Beaver, WL, et al. (1981). Cuantificarea in vitro a volumului ventricularului stâng al caninului prin scanarea sectorului cu matrice fază. Cardiologie, 67(1), 1-11.

Collins, HW, Kronenberg, MW şi Byrd, BF, III (1989). Reproductibilitatea măsurătorilor masei ventriculare stângi prin ecocardiografie bidimensională şi în modul M. J Am Coll Cardiol, 14(3), 672-676.

Himelman, RB, Cassidy, MM, Landzberg, JS, et al. (1988). Reproductibilitatea ecocardiografiei bidimensionale cantitative. Am Heart J, 115(2), 425-431.

Anand, IS, Florea, VG, Solomon, SD şi colab. (2002). Evaluarea neinvazivă a remodelării ventriculare stângi: concepte, tehnici şi implicaţii pentru studiile clinice. J CardFail, 8 (supliment 6), S452-S464.

Upton, MT, Rerych, SK, Newman, GE şi colab. (1980). Reproductibilitatea măsurătorilor angiografice cu radionuclizi ale funcţiei ventriculare stângi la subiecţii normali în repaus şi în timpul efortului. Circulation, 62(1), 126-132.

Chaitman, BR, DeMots, H., Bristow, JD, et al. (1975). Analiza obiectivă şi subiectivă a angiografiilor ventriculare stângi. Circulaţie, 52(3), 420-425.

Cohn, PF, Levine, JA, Bergeron, GA, et al. (1974). Reproductibilitatea fracţiei angiografice de ejecţie a ventriculului stâng la pacienţii cu boală coronariană. Am Heart J, 88(6), 713-720.

Marshall, RC, Berger, HJ, Reduto, LA, et al. (1978). Variabilitatea măsurilor secvenţiale ale performanţei ventriculare stângi evaluate cu angiocardiografie cu radionuclizi. Am J Cardiol, 41(3), 531-536.

Katzberg, RW (1988). Efectele renale ale substanţelor de contrast. Invest Radiol, 23(suppl. 1), S157-S160.

vanSonnenberg, E., Neff, CC, & Pfister, RC (1987). Reacţii hipotensive care pun viaţa în pericol la administrarea de substanţe de contrast: comparaţie între terapia farmacologică şi fluidă. Radiologie, 162(1 pct. 1), 15-19.

Jerosch-Herold, M. şi Kwong, RY (2008). Imagistica prin rezonanţă magnetică în evaluarea remodelării şi viabilităţii ventriculare. Curr Heart Fail Rep, 5(1), 5-10.

Lima, JA, Judd, RM, Bazille, A., et al. (1995). Eterogenitatea regională a infarctelor miocardice umane demonstrată prin RMN cu contrast. Mecanisme potenţiale. Circulation, 92(5), 1117-1125.

Rochitte, CE, Lima, JA, Bluemke, DA, et al. (1998). Amploarea şi evoluţia în timp a obstrucţiei microvasculare şi a leziunilor tisulare după infarctul miocardic acut. Circulation, 98(10), 1006-1014.

Gerber, BL, Garot, J., Bluemke, DA, et al. (2002). Precizia imagistică prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast în prezicerea îmbunătățirii funcției miocardice regionale la pacienții după infarct miocardic acut. Circulation, 106(9), 1083-1089.

Kim, RJ, Fieno, DS, Parrish, TB și colab. (1999). Relația dintre creșterea întârziată a contrastului RMN cu leziunile ireversibile, vârsta infarctului și funcția contractilă. Circulation, 100(19), 1992-2002.

Ramani, K., Judd, RM, Holly, TA și colab. (1998). Imagistica prin rezonanță magnetică de contrast în evaluarea viabilității miocardice la pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție ventriculară stângă. Circulation, 98(24), 2687-2694.

Kramer, CM, Lima, JA, Reichek, N., și colab. (1993). Diferențele regionale de funcție în cadrul miocardului neinfarctat în timpul remodelării ventriculare stângi. Circulation, 88(3), 1279-1288.

Kramer, CM, Rogers, WJ, Theobald, TM, et al. (1997). Disocierea dintre modificările funcției intramiocardice și volumele ventriculare stângi în cele opt săptămâni după primul infarct miocardic anterior. J Am Coll Cardiol, 30(7), 1625-1632.

Mewton, N., Croisille, P., Revel, D., et al. (2008). Remodelarea ventriculară stângă post-infarct miocardic a fost studiată prin combinarea etichetării MR cu îmbunătățirea contrastului MR întârziată. Invest Radiol, 43(4), 219-228.

Longmore, DB, Klipstein, RH, Underwood, SR și colab. (1985). Precizia dimensională a rezonanței magnetice în studiile inimii. Lancet, 1(8442), 1360-1362.

Eichstadt, HW, Felix, R., Langer, M., et al. (1987). Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică nucleară pentru a arăta regresia hipertrofiei cu tratamentul cu ramipril. Am J Cardiol, 59(10), 98D-103D.

Higgins, CB (1992). Care standard are aurul? J Am Coll Cardiol, 19(7), 16081609.

Mogelvang, J., Stokholm, KH, Saunamaki, K., și colab. (1992). Evaluarea volumelor ventriculare stângi prin rezonanță magnetică în comparație cu angiografia cu radionuclizi, angiografia cu contrast și ecocardiografia. Eur Heart J, 13(12), 1677-1683.

Pattynama, PM, Lamb, HJ, van der Velde, EA, și colab. (1993). Măsurătorile ventriculare stângi cu imagistica RM cine și spin-echo: un studiu al reproductibilității cu analiza componentelor varianței. Radiologie, 187(1), 261-268.

Semelka, RC, Tomei, E., Wagner, S., et al. (1990). Reproductibilitatea interstudii a măsurătorilor dimensionale și funcționale între studiile de rezonanță magnetică cinematografică în ventriculul stâng anormal morfologic. Am Heart J, 119(6), 1367-1373.

Semelka, RC, Tomei, E., Wagner, S., et al. (1990). Dimensiunile și funcția ventriculului stâng normal: reproductibilitatea între studii a măsurătorilor cu imagistica RM cinematografică. Radiologie, 174(3 pct. 1), 763-768.

Grothues, F., Smith, GC, Moon, JC, și colab. (2002). Compararea reproductibilității interstudii a rezonanţei magnetice cardiovasculare cu ecocardiografia bidimensională la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă sau hipertrofie ventriculară stângă. Am J Cardiol, 90(1), 29-34.

Bellenger, NG, Davies, LC, Francis, JM, et al. (2000). Reducerea dimensiunii eșantionului pentru studiile de remodelare a insuficienţei cardiace prin utilizarea rezonanţei magnetice cardiovasculare. J Cardiovasc Magn Reson, 2(4), 271-278.

Bottini, PB, Carr, AA, Prisant, LM, et al. (1995). Imagistica prin rezonanță magnetică comparativ cu ecocardiografia pentru evaluarea masei ventriculare stângi la pacientul hipertensiv. Am J Hypertens, 8(3), 221-228.

Gimbel, JR, Johnson, D., Levine, PA, și colab. (1996). Performanța sigură a imagisticii prin rezonanță magnetică la cinci pacienți cu stimulatoare cardiace permanente. Pacing Clin Electrophysiol, 19(6), 913-919.

Mann, DL, Mcmurray, JJ, Packer, M., și colab. (2004). Terapia țintită cu anticitokine la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulation, 109(13), 1594-1602.

Packer, M. (2002). Studiul ENABLE (antagonist de endotelină bosentan pentru scăderea evenimentelor cardiace în insuficiența cardiacă). Lucrare prezentată la cea de-a 51-a sesiune științifică anuală a Colegiului American de Cardiologie.

CAPITOLUL 16

Alterări ale sistemelor nervoase simpatic și parasimpatic în insuficiența cardiacă

John S. Floras

Dintre câțiva markeri identificați ai progresiei bolii și a mortalității premature în insuficiența cardiacă, tulburările în reglarea adrenergică și vagală a inimii și circulației au primit o atenție deosebită.1-4 Înainte de prescrierea terapiei contemporane pentru insuficiența cardiacă datorată disfuncției sistolice ventriculare stângi, s-a constatat că supraviețuirea pe termen lung se relaționează invers cu concentrația de norepinefrină în plasmă, norepinefrină și transplant de plasmă. 3 mai specific ratei de apariție a norepinefrinei în sinusul coronarian.6 Modularea tonică și reflexă parasimpatică a frecvenței cardiace este asociată și cu un prognostic advers.7-12 Cu toate acestea, la multe

persoane cu disfuncție sistoică a ventriculului stâng (VS) simptomatică asimptomatică sau ușoară până la moderată, concentrația plasmatică a norevepinefrinei nu este asociată cu disfuncția sistolică. ridicat.13-16 Aceste observaţii ridică sev

Catecolamine

Activitatea simpatoadrenală poate fi determinată indirect, prin cuantificarea concentrațiilor de catecolamine plasmatice sau urinare, sau a ratei de apariție a catecolaminelor în plasmă. La obținerea valorilor bazale, sângele trebuie extras dintr-un cateter permanent după 30 de minute de repaus liniștit pentru a minimiza orice efecte excitatoare ale anxietății sau activității antecedente.

Concentrațiile plasmatice venoase de norepinefrină se referă în mod semnificativ la rezultatul studiilor mari cu insuficiență cardiacă, dar valoarea lor predictivă pentru pacienți individuali este scăzută. Acest lucru este din mai multe motive. Măsurătorile obținute în repaus oferă puține indicații despre amploarea și durata răspunsurilor nervoase simpatice și suprarenale la stimuli emoționali și fizici, cum ar fi exercițiile fizice. Aceste răspunsuri sunt adesea bine diferențiate și destul de specifice inimii, rinichilor sau glandei suprarenale, în timp ce prelevarea venoasă antecubitală reflectă în primul rând eliberarea neurotransmițătorilor din mușchiul scheletic din amonte. se revarsă în plasmă. În condiții de debit cardiac scăzut, concentrațiile plasmatice de norepinefrină cresc datorită reducerii clearance-ului neuronal și extraneuronal. Fără a se determina impactul acestora asupra clearance-ului, efectul terapiilor cu insuficiență cardiacă asupra eliberării neurotransmițătorilor nu poate fi dedus cu încredere din modificările concentrației plasmatice a catecolaminelor.23-25.

Metoda de diluare izotopică, dezvoltată de grupul Esler din Melbourne,23 depășește mai multe dintre aceste limitări, dar adaugă complexitate și cost la estimarea activității simpatoadrenale la un pacient cu insuficiență cardiacă. Revărsarea totală a corpului în plasmă poate fi determinată din diluția noradrenalinei marcate cu tritiu în timpul perfuziei sale la starea de echilibru în concentrații trasoare, după cum urmează:

Deversarea totală a NE (pmol/min) = [3H] Viteza de perfuzie a NE (dpm/min)

FIGURA 16-1 Evaluarea funcției simpatice și parasimpatice la om. Funcția simpatică: concentrații arteriale (A) sau venoase (V) sau plasmatice de norepinefrină (PNE) și epinefrină (PE) (stânga sus); traficul nervos simpatic către mușchi (MSNA) sau piele (stânga jos); spillover total body norepinephrine ([3H] NE) sau spillover regional de norepinefrină în inimă (A, aortă sau arterială; CS, sinus coronarian) (dreapta sus), rinichi (dreapta jos) sau picior (stânga jos); analiza spectrală a variabilității ritmului cardiac (SA-HRV) (dreapta sus). Funcția parasimpatică (dreapta sus): răspuns bradicardic la fenilefrină (BRS, sensibilitate baroreflex); analiza spectrală a variabilității ritmului cardiac (SA-HRV). (Din Floras JS. Clinical aspects of sympathetic

activation and parasimpathetic withdrawal in heart failure. J Am Coll Cardiol 1993;22:72A-84A, cu permisiunea Fundației American College of Cardiology.)

Arterial Venos

BRS SA-HRV

CH 16

>

[3H] NE

<PE

O

V

[3H] NE

S

o'

⍰

(/)

5'

5-

cc

1

pj

⍰**" o**

n'

p

3

Cl

activitate specifică NE plasmatică (dpm / pmol)

unde NE = norepinefrină

[3H] NE = tritiu - etichetat NE și

dpm = dezintegrari pe minut de tritiu - marcat norepinefrina

Dacă efluentul venos din inimă, rinichi, creier sau alt pat vascular este colectat simultan cu o probă arterială, diferența de norepinefrină marcată cu tritiu dintre venă și arteră poate fi utilizată pentru a calcula extracția sa locală (Extr) prin mecanisme de transport neuronal și extraneuronal. Deversarea norepinefrină specifică organelor (NES) poate fi determinată apoi prin ecuația:

NES = [(NEv - NEa) + (NEa X Extr)] X PF

unde NEa și NEv reprezintă concentrații arteriale și venoase ale norepinefrinei nemarcate și fluxului plasmatic PF.

Cuantificarea metaboliților norepinefrinei oferă o perspectivă suplimentară asupra transportului neuronal și extraneuronal. De exemplu, spillover-ul de dihidroxifenilglicol marcat cu tritiu (DHPG), metabolitul intraneuronal, oferă un indice al recaptării și stocării neuronale a norepinefrinei.20-27 Fiind complexă, metoda de diluare izotopică specifică organelor a fost aplicată cercetării insuficienței cardiace umane doar în câteva laboratoare. Din păcate, cateterul necesar pentru evaluarea debitului de plasmă venoasă și prelevarea de probe de sânge nu mai este disponibil comercial.

Microneurografie

Microneurografia cu mai multe fibre sau cu o singură fibră permite înregistrarea directă de la nervii simpatici postganglionari care alimentează paturile vasculare musculare sau cutanate.28-29 Această metodă oferă o perspectivă unică în timp real asupra naturii dinamice a activității simpatice și a controlului său reflex. Nervii peronieri și tibial sunt locurile preferate pentru inserarea electrodului.

Nervii simpatici musculari și pielii prezintă caracteristici diferite de descărcare în condiții bazale și ca răspuns la o varietate de stimuli fizici și emoționali. Descărcarea simpatică îndreptată către paturile de rezistență în mușchiul scheletic (MSNA) este antrenată de intrarea de la mecanoreceptorii arteriali și cardiopulmonari și, prin urmare, prezintă o puls-sincronicitate distinctă, cu explozii care apar la 1,1 până la 1,3 secunde după unda R anterioară a electrocardiogramei.18,28. presiunea de umplere,31 exercițiul,32 hipoxie,33 hipercapnie,33 și trezirea din somn,34 și este inhibată de inflația pulmonară.17,35 Nervii simpatici ai pielii (SSNA) se declanșează ca răspuns la zgomot, atingere sau frig, independent de ciclul cardiac. Prin urmare, MSNA oferă o perspectivă mai bună decât SSNA asupra mecanismelor responsabile pentru activarea simpatică în cadrul insuficienței cardiace.

La pacienții cu insuficiență cardiacă din cauza disfuncției sistolice, MSNA este mai reproductibilă de la o săptămână la alta decât este concentrația plasmatică de norepinefrină,30 însă microneurografia are propriile sale limitări. Sunt necesare instruire și experiență pentru a asigura achiziționarea consecventă a înregistrărilor MSNA stabile, de înaltă calitate, lipsite de descărcare pe piele sau unități motorii. Amplitudinea exploziei depinde în mod critic de plasarea electrodului. Prezența, la subiecții cu funcție ventriculară normală, a unor corelații pozitive semnificative între valorile individuale ale MSNA și spillover-ul de norepinefrină atât renal, cât și cardiac,37,38 și creșteri proporțional similare atât în MSNA, cât și în spillover-ul norepinefrină cardiacă (CNES) ca răspuns la exercițiul izometric38 sunt observații în concordanță cu conceptul că un mecanism comun influențează puterea simpatică a inimii și repausul renal. muschiul scheletic. Cu toate acestea, deoarece sistemul nervos simpatic este capabil de flux țintit, trebuie luată în considerare posibilitatea ca, în cazul insuficienței cardiace, caracteristicile declanșării exploziei simpatice ale mușchilor să difere de cele ale nervilor simpatici direcționați către alte paturi vasculare importante din punct de vedere hemodinamic.

Secvențe baroreflex-ritm cardiac

Reglarea baroreflexă arterială a frecvenței cardiace de către sistemele nervos parasimpatic și simpatic poate fi evaluată la om în mai multe moduri.39 Deoarece durata ciclului cardiac răspunde mult mai rapid la modificările acetilcolinei decât la eliberarea norepinefrinei, răspunsurile rapide ale nodului sinusal la perturbații acute ale tensiunii arteriale sunt mediate în primul rând de activarea vagală reflexă sau retragerea vagală. Astfel, puterea sau câștigul de reglare reflexă a frecvenței cardiace vagale poate fi determinată prin cuantificarea răspunsului bradicardic la un bolus de medicament vasoconstrictor cum ar fi fenilefrina sau răspunsul tahicardic la hipotensiunea indusă de nitroprusiat sau nitroglicerină. Răspunsurile la perfuzii mai lungi („stare de echilibru”) ale acestor agenți

vasoactivi sunt mai puţin specifice, deoarece reprezintă reţeaua de influenţe vagale și simpatice concurente.

Utilizarea unor astfel de medicamente în acest scop are mai multe limitări. Donatorii de nitraţi au efecte directe asupra sinoatrialului

256 descărcare.40 Determinând vasoconstricţie sau dilatare susţinută, aceste medicamente vor provoca ele însele distorsiunea mecanică I a terminaţiilor nervoase baroreceptoare. Impactul acestor perfuzii nu este specific reflexului baroreceptor arterial; ele pot modifica, de asemenea, frecvenţa de descărcare a mecanoreceptorilor situati în atrii și vascularizaţia pulmonară.41

CH 16 Pentru a evita astfel de medicamente, au fost studiate, de asemenea, răspunsurile ritmului cardiac la stimularea baroreceptorilor sinusului carotidian prin aspirarea gâtului sau descărcarea prin presiunea gâtului,42 recunoscând că modificările tensiunii arteriale evocate de aceste manevre vor provoca răspunsuri contrareglatoare din partea baroreceptorilor arcului aortic. Au fost dezvoltaţi algoritmi pentru a urmări fluctuaţiile spontane ale tensiunii arteriale și ale frecvenţei cardiace din înregistrările continue neinvazive sau invazive și să identifice în aceste secvenţe scurte cu modificări concordante ale tensiunii arteriale sistolice și intervalele RR ulterioare (inversul ritmului cardiac).39

Comun acestor metode este construirea unei ecuaţii de regresie care leagă modificările intervalului puls (în msec) cu modificările tensiunii arteriale sistolice (în mm Hg) ale ciclurilor cardiace imediat precedente. Panta acestei linii estimează câștigul controlului baroreflex arterial al frecvenţei cardiace. Valorile obţinute prin metoda secvenţei spontane sunt similare cu cele obţinute atunci când tensiunea arterială este alterată prin administrarea în bolus de medicamente vasoactive.43-44 Important, metodele disponibile nu fac distincţie între deficienţe ale sensibilităţii baroreflexului cauzate de alterarea transducţiei mecanice a tensiunii arteriale din cauza rigidităţii vasculare crescute, modificări ale transducţiei neuronale a procesului de baroreceptor, aferente aferente5 sau a procesului de transfer al aferente5.

Secvenţe nervoase baroreflex-simpatice

Deși nu sunt specifice baroreflexului arterial, înregistrările microneurografice în timpul perfuziilor gradate de medicamente presoare sau vasodilatatoare au fost folosite pentru a evalua reglarea reflexă a fluxului simpatic central.46 Modificările tensiunii arteriale induse de astfel de perfuzii au debut relativ lent; studiile la iepuri anesteziaţi47 și oameni conștienţi48 indică faptul că baroreceptorii arteriali transduc oscilaţiile de înaltă frecvenţă mai eficient și cu un câștig mai mare decât oscilaţiile de joasă frecvenţă.49

Variabilitatea ritmului cardiac

Modulaţia tonic vagală a frecvenţei cardiace poate fi, de asemenea, estimată prin determinarea variaţiei sale de la bătăi la bătăi. Variabilele din domeniul timpului utilizate în acest scop includ abaterea standard a tuturor intervalelor de puls normale (adică, excluzând

bătăile ectopice) într-o perioadă definită50, abaterea standard a variațiilor intervalului de puls bătăie cu bătaie, media aritmetică a abaterilor standard derivate din intervale de 5 minute pe o perioadă de înregistrare de 24 de ore (pentru a reflecta numărul de diferențe succesive ale intervalului de frecvență cardiacă pe termen scurt), 50 msec împărțit la numărul total de intervale și variații ale acestor formule.51

Analiza spectrală a atras un interes considerabil ca metodă neinvazivă în domeniul frecvenței de estimare a contribuțiilor parasimpatice și simpatice non-neurale și neuronale la oscilațiile pe termen scurt și lung ale frecvenței cardiace.51-54 Societatea Nord-Americană de Pacing și Electrofiziologie și Societatea Europeană de Cardiologie au propus o abordare standardizată a acestor algoritmi de achiziție și interpretare a puterii cele mai comune51. folosite pentru dezvoltarea spectrelor de putere sunt transformarea Fourier rapidă, analiza autoregresivă și analiza spectrală cu granulație grosieră. Ultima metodă a fost dezvoltată pentru a aborda observația că contribuțiile armonice la variabilitatea ritmului cardiac sunt suprapuse unui „zgomot" nearmonic de bandă largă, care este cel mai proeminent de la 0,00003 până la 0,1 Hz (adică, în intervalul de frecvență foarte joasă și extinzându-se în banda spectrală de frecvență joasă [0,05-0,15 Hz]65. trasarea logului puterii spectrale în funcție de logul frecvenței (diagrama al/fp).55-57 Odată extrasă componenta nearmonică, pot fi obținute estimări mai precise ale contribuțiilor armonice reziduale la puterea de joasă și înaltă frecvență (0,15 până la 0,50 Hz). concentrația puterii spectrale a ritmului cardiac cu benzi de frecvență foarte joasă și joasă.52,58-63

Deoarece blocarea vagală elimină puterea de înaltă frecvență, oscilațiile ritmului cardiac în cadrul acestei benzi au fost atribuite activității parasimpatice, respirația fiind stimulul său ritmic primar. În preparatele experimentale, puterea de joasă frecvență a crescut în timpul dezactivării baroreceptorilor cu nitroglicerină și a fost prevenită prin stellectomie bilaterală anterioară.53,64 Prin urmare, fluctuațiile frecvenței cardiace în cadrul acestor frecvențe au fost la început considerate reprezentări utile ale modulației neuronale simpatice. Într-adevăr, manevrele cunoscute pentru creșterea fluxului simpatic central, cum ar fi statul în picioare54, înclinarea54,53-57 exercițiul65 și presiunea negativă a corpului inferioară57 s-au dovedit a crește puterea spectrală de joasă frecvență, în timp ce scăderi au fost observate în timpul somnului66 și după p-blocare54 sau simpatoliza centrală cu puterea clonidinei este, de asemenea, sub spectrul clonidinei. influențată de intrare oscilatorie parasimpatică.53,54,65-69 Pentru a aborda această complexitate, raportul dintre puterea de joasă și înaltă frecvență a fost propus ca o estimare a echilibrului dintre aceste două influențe neuronale active simultan.53 Deși acest concept de „echilibru simpatovagal" a fost adoptat de mulți autori,51 a fost respins de alții.

Analiza domeniului de frecvență ar trebui apreciată în primul rând pentru înțelegerea pe care o permite asupra mecanismelor responsabile de oscilațiile sistemelor de reglare și pentru valoarea sa de prognostic la populațiile cu boli cardiovasculare. În cel mai bun caz, oferă o estimare a măsurii în care nervii simpatici parasimpatici și cardiaci sunt capabili să moduleze variabilitatea ritmului cardiac în benzi de frecvență specifice. Din păcate, deoarece unii autori nu fac distincția importantă între modularea descărcării neuronale și

intensitatea acesteia și/sau între fluxul simpatic îndreptat către inimă și paturile vasculare regionale, persistă o confuzie considerabilă cu privire la cercetarea și utilitatea clinică a acestei metode, în special în literatura de specialitate a insuficienței cardiace52,58,60-62,70.

Analiza Cross-Spectral

Algoritmii utilizați pentru a obține spectrele de putere pentru ritmul cardiac pot fi aplicați și pentru tensiunea arterială și semnalele respiratorii. Neurograma tensiunii medii afișează, de asemenea, fluctuații ale descărcării nervoase simpatice musculare, care răspund la modificările tensiunii arteriale, ale ritmului cardiac și ale respirației. Prezența, la subiecții normali, a modificărilor sincrone și concordante ale oscilațiilor de joasă și înaltă frecvență atât ale frecvenței cardiace, cât și ale variabilității MSNA provocate de intervenții care cresc și scad descărcarea simpatică sugerează că fluxul simpatic și parasimpatic poate fi modulat printr-un mecanism comun al trunchiului cerebral.71

Analiza spectrală încrucișată între două variabile de interes poate fi efectuată pentru a determina mărimea sau câștigul (raportul dintre puterea de ieșire/intrare) al funcției de transfer, coerența și întârzierea de fază dintre aceste semnale.72 Câștigul funcției de transfer între tensiunea arterială sistolica (intrare) și oscilațiile intervalului de puls (ieșire) în regiunile de frecvență joasă sau înaltă (a-coeficientul de cercetare a fost acceptat pentru scopuri de cercetare, a fost acceptat ca un coeficient larg). indicele spectral neinvaziv al controlului reflex baroreceptor al ritmului cardiac39, dar acordul acestuia cu metoda medicamentului vasoactiv este slab.73

În mod similar, câștigul funcției de transfer între tensiunea arterială (intrare) și MSNA (ieșire) poate fi calculat ca o estimare a reglării baroreflexului arterial a traficului nervos simpatic eferent.72

ACTIVAREA SIMPATETICĂ ȘI RETRAGEREA PARASIMPATICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA UMĂ (vezi și capitolele 13, 45 și 46)

Insuficiență cardiacă cu afectare a funcției sistolice

Activarea simpatică

În medie, concentrațiile plasmatice de norepinefrină, prelevate în timpul repausului în decubit dorsal, sunt crescute la pacienții cu disfuncție asimptomatică a VS și cresc în continuare odată cu progresia către insuficiență cardiacă congestivă manifestă.

În sănătate, aproximativ 25% din spillover-ul total de norepinefrină din corp provine de la rinichi și aproximativ 2% din inimă.23 Revarsarea de norepinefrină cardiacă este crescută în insuficiența cardiacă ușoară, înainte de orice creștere evidentă a spillover-ului total de norepinefrină din corp, a impulsului adrenergic renal sau MSNA15 (Figurile 10-32). La pacienții cu disfuncție VS mai avansată, studiați înainte de apariția terapiei contemporane pentru insuficiență cardiacă, clearance-ul norepinefrinei a fost cu o treime mai mic, iar deversarea norepinefrinei pe totalul corpului sa dublat, în comparație cu subiecții de

control. Aproximativ 00% din această din urmă creștere a rezultat dintr-o creștere de două ori până la trei ori a deversării norepinefrinei renale și o creștere de cinci ori până la douăzeci de ori a deversării norepinefrinei cardiace. capacitatea simpatoexcitatorie cardiacă odată ce insuficiența cardiacă se dezvoltă.75 Într-adevăr, în insuficiența cardiacă umană, stresul mental și exercițiul de ciclism provoacă creșteri suplimentare ale eliberării neurotransmițătorilor cardiaci, indicând faptul că rămâne o rezervă adrenergică considerabilă.70

În insuficiența cardiacă avansată, concentrațiile plasmatice de epinefrină cresc, de asemenea, indicând o activitate crescută a nervului simpatic suprarenal și eliberare medulară de catecolamine.3 În aceste circumstanțe, epinefrina poate fi transportată în terminalele nervoase simpatice și încorporată, împreună cu norepinefrina, în vezicule.77 Esler și colab. 2% din spillover-ul corespunzător de norepinefrină, la insuficiența cardiacă congestivă netratată, dar nu la subiecții sănătoși. De asemenea, a fost detectată eliberarea neuronală din intestin, ficat, plămâni și rinichi, cuprinzând aproximativ 25% din rata totală de apariție a plasmei de epinefrină. Implicația acestor observații, așa cum se discută mai târziu, este că epinefrina, un agonist puternic al receptorului P2-adrenergic, ar putea ajunge să exercite atât un neurotransmițător, cât și un rol umoral în insuficiența cardiacă.78

Pentru a determina dacă această revărsare crescută de norepinefrină rezultă dintr-un flux simpatic central mai mare sau din modificări ale sintezei, eliberării sau recaptării sale, Leimbach și colab. au înregistrat MSNA la subiecții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă. Rata medie de declanșare a nervului simpatic a corelat cu concentrațiile plasmatice de norepinefrină și a fost semnificativ crescută în comparație atât cu subiecții de vârstă egală, cât și cu subiecții mai tineri cu funcție ventriculară normală.79 Ultima observație a fost replicată ulterior în studiile care au implicat subiecți mai tineri cu cardiomiopatie dilatată.80

că aceste creșteri rezultă nu numai dintr-o probabilitate mai mare de declanșare a nervilor, ci și din mai multe descărcări intra-explozie și din recrutarea de fibre anterior silențioase.81 În schimb, activitatea simpatică a pielii nu este crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă.82 Această disociere indică faptul că sisteme precum baroreceptorii de presiune înaltă și joasă, care stabilesc reflexele musculare centrale, dar nu reglează strâns reflexele neuronale ale pielii. fluxul simpatic în insuficiența cardiacă.

La subiecții cu o scădere ușoară a fracției de ejecție VS (până la 40%), valorile medii ale grupului pentru incidența izbucnirii MSNA sunt intermediare între cele ale pacienților cu insuficiență cardiacă mai severă și subiecții de control sănătoși.40 Există o corelație mică sau deloc cu incidența izbucnirii MSNA odată ce fracția de ejecție scade sub 35%. Foarte important, și la mulți pacienți cu disfuncție sistolică profundă a VS, frecvența izbucnirii nervului simpatic muscular sau frecvența corectată a frecvenței cardiace rămâne în intervalul observat la subiecții de control de vârstă potriviți. funcția (fracția de ejecție medie 19%). Pacienții cu un vârf MSNA Vo2 mai mic de 50% din cel prezis de vârstă, sex și greutate și înălțime au avut MSNA constant mai mare în repaus și în timpul efortului decât subiecții sănătoși de vârstă. În contrast, MSNA la pacienții al căror vârf Vo2 a fost mai mare

de 50% din valoarea lor prezisă a fost remarcabil de similar cu cel al subiecților de control de vârstă, în ciuda fracției lor medii de ejecție VS de 18% (Figura 10-4). Aceste constatări, împreună cu identificarea la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată, de către Rundqvist și colab., a unei creșteri selective a deversării norepinefrinei cardiace, fără nicio creștere corespunzătoare a valorilor medii pentru activitatea nervilor simpatici musculari sau răspândirea norepinefrinei totale în corp15, pledează împotriva activării simpatice generalizate a insuficienței cardiace, a caracteristicilor consecvente de ventriculare. disfuncție sistolică.

În domeniul frecvenței, subiecții cu insuficiență cardiacă și subiecții de control potriviți în funcție de vârstă prezintă o putere totală MSNA similară, putere armonică, putere nearmonică între 0 și 0,5 Hz și densitate spectrală în benzile de frecvență foarte joasă (0 la 0,05 Hz) și înaltă (0,15 la 0,5 Hz).

CH 16

Sever Ușoară până la moderată Sănătos

CHF CHF

Sever Ușoară până la moderată Sănătos

CHF CHF

FIGURA 16-3 Valorile individuale și medii ± SEM pentru deversarea NE renală (sus) și corporală totală (mijloc) și activitatea nervului simpatic muscular (de jos) în grupurile definite în legenda de la Figura 16-2. ^ Diferență semnificativă statistic (P <.05) între insuficiența cardiacă cronică severă (ICC) și atât subiecții sănătoși, cât și ICC ușoară până la moderată. (De la Rundqvist B, Elam M, Bergmann-Sverrisdottir Y, et al. Creșterea impulsului adrenergic cardiac precede activarea simpatică generalizată în insuficiența cardiacă umană. Circulation 1997;95: 169-175.)

Sever Ușoară până la moderată Sănătos

CHF CHF

CO

10% HG izotonic

80

70

60

50

40

30

20

FIGURA 16-4 Răspunsul activității nervoase simpatice musculare (MSNA) la exercițiul de mâner (HG) pentru absorbția maximă de oxigen (vârful VO2) mai puțin de 56% prezis (, n = 8), vârful V02 mai mare decât 56% prezis (A, n = 6) și subiecții normali (•, n = 10). NS, nu este semnificativ. Valorile P declarate se referă la nivelul de semnificație al efectului principal al grupului; *P <.05 vs. pre-HG în ambele grupuri cu insuficiență cardiacă; +P <.05 față de pre-HG în vârful V02 >56% doar prezis; #P <.05 vs. V02 vârf >56% prezis în comparație cu subiecții normali. (De la Notarius CF, Atchison DJ, Floras JS. Impactul insuficienței cardiace și al capacității de exercițiu asupra răspunsului simpatic la exercițiul cu mâner. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001;280:H969-H976.)

semnificativ sau absent, în ciuda incidenței aproape maxime a izbucnirii simpatice, sugerând pierderea progresivă a modulării centrale sau reflexe a traficului simpatic eferent cu insuficiență cardiacă avansată.72-80

Alterări parasimpatice

Un răspuns tocit al frecvenței cardiace la creșterea tensiunii arteriale a fost descris pentru prima dată în insuficiența cardiacă umană de către Eckberg și colab.87 Răspunsurile bradicardice la stimularea baroreceptorului sinusului carotidian prin sucțiunea gâtului sunt, de asemenea, atenuate.42 Ulterior, alți investigatori au raportat că pantele pentru sensibilitatea baroreflexă (exprimată fie ca ms/mm Hg, fie ca infuzii perminute/mmHg) fenilefrina și nitroprusiatul de sodiu pentru a crește și a scădea tensiunea arterială sistolică și, prin urmare, au provocat creșteri și, respectiv, scăderi reflexive ale intervalului pulsului, au fost mai puțin adânci decât la martorii sănătoși și s-au diminuat proporțional cu gradul disfuncției sistolice ale VS40, simptomele funcționale ale Asociației Inimii din New York (NYHA), severitatea și severitatea inimii mitrale în repaus. azot.40'88'89 Reflexul și modularea ritmului cardiac vagal tonic, așa cum este evaluată în domeniul timpului (SDNN), se corelează puternic.89 Reducerile modulării vagale a ritmului cardiac par să se relaționeze reciproc cu creșterile concomitente ale activității simpatice.90

Contribuții parasimpatice și simpatice la variabilitatea ritmului cardiac

Pierderea modulării frecvenței cardiace vagale poate fi detectată atât în domeniul timpului, cât și în cel al frecvenței, în stadiul incipient al cardiomiopatiei ischemice sau dilatate.91-92-94 La scurt timp după debutul cardiomiopatiei induse de doxirubicină, puterea spectrală de înaltă frecvență scade, în timp ce spectrul de frecvență joasă și puterea spectrală a plasmei nu crește, iar puterea spectrală a plasmei nu crește. concentraţii.95

Cu toate acestea, acest indice spectral armonic al modulării adrenergice cardiace nu este în general crescut și este adesea atenuat la subiecții cu disfuncție sistolică VS. Mai multe grupuri au demonstrat adesea o relație inversă, mai degrabă decât directă, între puterea spectrală de joasă frecvență și frecvența de descărcare în nervii simpatici musculari sau deversarea norepinefrină cardiacă. „predominanța” componentei de joasă frecvență a spectrului de putere a frecvenței cardiace la pacienții de clasa II NYHA, dar nu în insuficiența cardiacă de clasa III sau IV, pe care au atribuit-o denervației simpatice funcționale în ultimele grupuri.58,96 Trebuie subliniat faptul că spectrele de putere reflectă fidelitatea cu care receptorii oscilațiilor sinoatriale postjoncționale răspund mai degrabă la intensitatea oscilațiilor sinoatriale postjoncționale, decât a receptorilor discilației atriale. Stimulul simpatic.58,99-101 În timp ce valorile deversării de noradrenalină cardiacă nu sunt afectate de mecanismele postsinaptice, saturația sau reglarea în jos a receptorilor p-adrenergici post-juncționali cardiaci și afectarea transducției semnalului receptorilor p-adrenergici postsinaptici va scădea răspunsul neuro-adrenergic sinod99.

Contribuțiile nearmonice la spectrul de putere al ritmului cardiac nu sunt atenuate în insuficiența cardiacă, dar complexitatea semnalului ritmului cardiac este mai mică decât la subiecții cu funcție ventriculară normală, aparent datorită unei mai puține modulații vagale.97

Insuficiență cardiacă cu funcție sistolică păstrată (vezi capitolele 14 și 48) Informațiile cu privire la activarea simpatică în insuficiența cardiacă cu funcție sistolice ventriculară păstrată sunt rare. Benedict și colab. nu au detectat nicio creștere a concentrațiilor plasmatice de norepinefrină la pacienții înscriși în registrul Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) care prezentau congestie pulmonară, dar o fracțiune de ejecție VS mai mare de 45%.102. funcția sistolică103, în general, sistemul nervos simpatic nu ar părea la fel de activat ca la pacienții cu insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolice,104 și variabilitatea frecvenței cardiace nu la fel de deprimată.105 MSNA nu a fost încă caracterizat în această populație specifică, dar Grassi și colab.106 au observat o incidență semnificativ mai mare a izbucnirii MSNA (dar nu la bărbați cu concentrație plasmatică hipertensiune hiperfrină fără hipertensiune arterială). disfuncție diastolică, în comparație cu subiecții hipertensivi cu funcție diastolică normală sau subiecții control normotensivi. Creșterile bruște ale activității simpatoadrenale pot fi responsabile pentru episoade de edem pulmonar acut la acești indivizi.107

CONSECINȚE CLINICE

Cardiac

La om, prima manifestare a activării simpatice este o creștere selectivă a deversării norepinefrinei cardiace.15 Activarea simpatică cardiacă și retragerea vagală constituie mecanisme adaptative, angajate pentru a menține perfuzia tisulară periferică în fața performanței cardiace compromise. Cu toate acestea, odată ce congestia devine manifestă, inima suportă cea mai mare creștere proporțională a revărsării regionale de norepinefrină I.74 Astfel, inima în deficiență este organul pe care l-am expus la cea mai mare magnitudine și durata de activare simpatică.

Consecințele miocardice directe ale acestui impuls cardiac intens CH 16 adrenergic includ necroza și apoptoza miocitelor, 108 fibroza, 109 scăderea numărului de receptori p-adrenergici, scăderea răspunsului receptorilor p1-adrenergici la catecolamine și alterarea transducției semnalului receptorului p-adrenergic,110 prin reglarea alterată a calciului sarcoplasmic113. reticulului114, inducerea exprimării citokinelor proinflamatorii,115 stresul oxidativ,116 distrugerea terminalelor nervoase simpatice117 și epuizarea conținutului de norepinefrină miocardică.26 Topografia neuniformă a epuizării norepinefrinei miocardice și denervarea simpatică ar trebui să perturbe contracția și dispersia temporală a relaxării și dispersiei ventriculare drepte. refractaritate, favorizând aritmogeneza. În insuficiența cardiacă avansată, norepinefrina cardiacă devine un marker puternic al morții premature6, iar dacă rezervele cardiace de norepinefrină sunt mari, moartea subită.26

Impactul în insuficiența cardiacă a tonusului vagal afectat asupra modulării frecvenței cardiace, a reglarii performanței VS și a căilor inflamatorii a fost revizuit recent în detaliu.118

Periferic

Unitatea simpatică excesivă către artere, vene și rinichi exacerbează tulburările hemodinamice ale insuficienței cardiace prin creșterea atât a preîncărcării, cât și a postîncărcării. Stimularea nervilor simpatici renali activează axa renină-angiotensină-aldosteron, favorizează absorbția tubulară a sodiului și apei, scade filtrarea glomerulară, crește rezistența vasculară renală și tocește răspunsul renal la peptida natriuretică atrială. se corelează direct cu rezistența la fluxul sanguin în vițel, patul vascular distal de electrodul de înregistrare.80 Această observație implică vasoconstricția mediată simpatic ca un mecanism important pentru creșterea postîncărcării în insuficiența cardiacă umană. Creșterea fluxului simpatic poate crește, de asemenea, postsarcina ventriculară prin scăderea complianței arterei conducte.

Exercita

O reducere a capacității de efort, fie din cauza dispneei, fie a oboselii, este un simptom comun al insuficienței cardiace.121 Au fost identificate mai multe polimorfisme ale receptorilor p2-adrenergici asociate cu performanța redusă la efort.122 Un factor central care limitează capacitatea de efort este incompetența cronotropă din cauza scăderii densității receptorilor p-adrenergici cardiaci sau a reacției energice crescute la

catecholagen,110 vasoconstricția reprezintă una dintre câteva limitări periferice.123,124 La pacienții cu insuficiență cardiacă (dar nu la subiecții de control sănătoși de vârstă egală) absorbția maximă de oxigen în timpul efortului se corelează invers cu MSNA83 în repaus (Figura 16-5). Deversarea de norepinefrină cardiacă, pe de altă parte, are o relație mică cu vârful Vo2 în oricare dintre grupuri.125 Reducerile fluxului sanguin sub nivelurile necesare pentru a satisface cerințele metabolice locale în timpul efortului pot cauza creșteri reflexive suplimentare ale fluxului simpatic central prin stimularea aferenților metaboreceptori din mușchiul scheletic.14

Mortalitatea

Înainte de utilizarea pe scară largă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a antagoniștilor p-adrenergici, speranța de viață a majorității pacienților cu insuficiență cardiacă cu plasmă venoasă

concentrațiile de norepinefrină mai mari de 800 pg/mL au fost mai mici de 1 an.3-5 Concentrațiile plasmatice crescute de norepinefrină prezic, de asemenea, mortalitatea de orice cauză și mortalitatea cardiovasculară a pacienților asimptomatici cu disfuncție sistolică VS.126 O relație inversă între concentrațiile plasmatice de norepinefrină și supraviețuirea poate fi încă detectată la pacienții cu simptome contemporane, inclusiv terapie contemporană. P-blocare.127 Într-un studiu brazilian care a implicat 122 de pacienți cu insuficiență cardiacă, nivelul MSNA a fost un predictor independent semnificativ al mortalității.128

O rată crescută marcată a deversării norepinefrinei cardiace, proporțional mai mare decât creșterile corespunzătoare ale deversării totale a norepinefrinei în organism, este o caracteristică în populația generală a supraviețuitorilor aritmiilor ventriculare spontane bruște129 și un marker deosebit de puternic al mortalității la 1 an în insuficiența cardiacă avansată6 (Figura 16-6). Estimarea rezervelor de norepinefrină cardiacă oferă o perspectivă asupra modului probabil de deces. Într-un grup de 116 pacienți cu o fracție medie de ejecție a VS de 19%, urmărită în medie timp de 18 luni, cei cu rezerve de norepinefrină cardiacă estimate mai mari decât mediana plus deversare crescută de norepinefrină au avut un risc de moarte subită de două ori până la trei ori mai mare, în timp ce pacienții cu rezerve de norepinefrină miocardică epuizate (rezervele de norepinefrină cardiacă crescute turnover-ul neurotransmițătorilor și recaptarea și stocarea reduse) au avut un risc de deces de două ori până la patru ori mai mare din cauza insuficienței progresive a pompei.26,130 Evaluarea neinvazivă a captării norepinefrinei cardiace folosind imagistica cu metaiodobenzilguanidină (MIBG) s-a demonstrat, de asemenea, că identifică pacienții cu insuficiență cardiacă cu risc crescut de deces.131,132.

Scăderea sensibilității baroreflexului și pierderea variabilității frecvenței cardiace sunt, de asemenea, asociate cu mortalitatea accelerată prin insuficiență miocardică progresivă și aritmii.7-9,11,12,133 Un răspuns reflex atenuat al frecvenței cardiace la fenilefrină are implicații prognostice similare la pacienții tratați sau netratați cu p-adrenoceptori cu semnalul antagonist al ritmului cardiac nearmonic estimat89.

Deversare NE cardiacă > 310 pmol/min

0,2

p=0,01

5 10 15

Urmărire (luni)

FIGURA 16-6 Sus, Histograma care ilustrează distribuția frecvenței ratelor de propagare a norepinefrinei cardiace (NE) la pacienții cu insuficiență cardiacă. Linia întreruptă indică mediana grupului (310 pmol/min). Datele de mai sus indică rata medie a deversării norepinefrinei cardiace pentru subiecții sănătoși, cu limite de încredere de 95%. Spillover-ul cardiac de norepinefrină a fost semnificativ mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă (402 ± 37 vs. 105 ± 19 pmol/min; P <.01). De jos, curbele de supraviețuire pentru pacienții dihotomizate de rata mediană a deversării norepinefrinei cardiace, cu supraviețuire redusă (P = 0,01) la pacienții cu cele mai mari valori. (Date de la Kaye DM, Lefkovitz J, Jennings GL, et al. Consecințele adverse ale activității înalte a sistemului nervos simpatic în inima umană în deficiență. J Am Coll Cardiol 1995;26:1257-1263, cu permisiunea Fundației American College of Cardiology.)

parametrii de regresie a legii puterii133 și puterea armonică de joasă frecvență pot fi cei mai sensibili predictori ai morții subite.11

MECANISME

Modificările controlului neurogen al circulației cu debutul și progresia insuficienței cardiace pot apărea din unul sau mai multe elemente responsabile pentru reglarea tonusului autonom, cum ar fi inputul inhibitor și excitator către neuronii vasomotori ai trunchiului cerebral, modularea corticală a integrării sistemului nervos central și turnover-ul catecolaminelor și eferente.

mecanisme care determină ratele de eliberare și răspunsul receptorului la neurotransmițători (Figura 16-7).

Influențe aferente

La subiecții sănătoși, aporturile din sinusul carotidian și arcul aortic „presiune arterială înaltă” și mecanoreceptorii cardiopulmonari „presiune joasă” oferă principalele influențe inhibitorii periferice asupra fluxului simpatic, cu descărcarea de la chemoreceptorii arteriali și „metaboreceptorii” mușchilor furnizând informații excitatorii. Componenta vagală eferentă a reflexului baroreceptor de frecvență cardiacă este, de asemenea, supusă aportului aferent baroreceptor arterial. În repaus, indivizii sănătoși prezintă descărcare simpatică scăzută și variabilitate mare a ritmului cardiac. Răspunsurile reflexe vagale și simpaticoneurale la perturbările acute ale tensiunii arteriale sunt rapide.

Reflexele baroreceptoare arteriale

Descărcarea nervului baroreceptor arterial este activată de unda de presiune a sistolei și scade sau tăce în timpul diastolei. Stimularea sistolică a descărcării baroreceptoare va crește parasimpatic și va scădea reflexiv fluxul simpatic eferent. Tăcerea baroreceptorului în timpul diastolei elimină inhibarea tonică a fluxului simpatic eferent, rezultând, de exemplu, o explozie de MSNA.30

Controlul baroreflex arterial tocit al frecvenței cardiace este o trăsătură caracteristică a insuficienței cardiace umane.87 Deoarece descărcarea nervului aferent baroreceptor, care guvernează atât membrele eferente simpatice, cât și vagale ale acestui arc reflex, este mai puțin sensibilă la modificările presiunii de distensie locală în modelele experimentale de disfuncție sistolică ventriculară, reglarea fluxului arterial vagal a fost cea predominantă în viziunea simpatică a fluxului arterial. insuficiența cardiacă umană sunt afectate în mod egal.17-134-137 Cu toate acestea, evaluarea reflexului baroreceptor de frecvență cardiacă la om se bazează pe estimarea indirectă a răspunsului sinoatrial la două intrări autonome distincte și reglate diferențiat. În insuficiența cardiacă, neurotransmisia ganglionară vagală afectată eferentă diminuează răspunsul parasimpatic la stimularea baroreceptorului138, totuși răspunsul miocardic la acetilcolină este intactă la om139, iar în insuficiența cardiacă experimentală este crescută. p-adrenoceptorii,141 făcând nodul sinoatrial mai puțin sensibil la modificările provocate prin reflexe ale norepinefrinei eliberate neuronal. Răspunsurile eferente simpatice noncardiace la perturbarea baroreflexului arterial în amonte de ținta efector pot fi măsurate direct și specific prin microneurografie. Insuficiența cardiacă, prin aceste câteva mecanisme, reduce variabilitatea și complexitatea ritmului cardiac, dar variabilitatea tensiunii arteriale

este similară la pacienți și la subiecții sănătoși de vârstă,97 sugerând o modulare relativ conservată a fluxului simpatic în această afecțiune.

Brandle și colab.142 nu au găsit diferențe în cursul de timp al modificărilor hemodinamicii și ale concentrațiilor plasmatice de norepinefrină în timpul dezvoltării insuficienței cardiace induse de stimulare la câini cu și fără denervare a baroreceptorului sinoaortic și au concluzionat că afectarea baroreflexului arterial nu ar putea fi responsabilă pentru susținerea creșterii fluxului simpatic al insuficienței cardiace în acest model experimental. Rapoartele, în insuficiența cardiacă, ale unor relații inverse semnificative între indicele de lucru al accidentului vascular cerebral și activitatea nervului simpatic muscular143 și între debitul cardiac și spillover-ul de norepinefrină cardiacă144 sugerează că reglarea baroreflexului arterial a descărcării simpatice eferente poate fi de fapt adecvată, atunci când sunt luate în considerare modificările hemodinamice prezente în această afecțiune. Grassi și colab., folosind metoda medicamentului vasoactiv, au descris o afectare a ambelor membre ale controlului reflex al MSNA care s-a agravat odată cu progresia insuficienței cardiace.46 Un al doilea studiu a raportat, de asemenea, o scădere a câștigului baroflex arterial, dar, din păcate, în acest raport, vârsta medie a pacienților a fost de două ori mai mare decât a

subiecților de control88. subiecții sănătoși și cu insuficiență cardiacă, în timp ce răspunsurile reflexe la stimuli care au crescut și au scăzut presiunea de umplere cardiacă fără a afecta tensiunea arterială sistemică au fost semnificativ atenuate. Acești cercetători au concluzionat că afectarea baroreflexului cardiopulmonar (nu arterial) a fost defectul fundamental în reglarea fluxului simpatic în insuficiența cardiacă umană145-146 (vezi Figura 16-7).

Două tulburări autonome caracteristice insuficienței cardiace avansate trebuie luate în considerare cu atenție atunci când se interpretează rezultatele experimentelor care implică medicamente vasoactive: (1) declanșarea exploziei simpatice musculare este sincronă a pulsului, iar incidența acesteia (adică, exploziile/100 de cicluri cardiace) se apropie de 100%; și (2) răspunsul ritmului cardiac la perturbarea baroreceptorului arterial de către fenilefrină sau nitroprusiat este semnificativ atenuat. Dacă frecvența cardiacă se modifică cu greu ca răspuns la aceste intervenții, există puține oportunități de a modifica din punct de vedere aritmetic o reprezentare dependentă de frecvența cardiacă a declanșării nervului simpatic. Dacă efectul raportat al acestor intervenții medicamentoase asupra frecvenței exploziilor MSNA este reexprimat în termeni de frecvență cardiacă (sau ca modificări ale unităților absolute, mai degrabă decât ca procent din valorile de bază), câștigul reglării baroreflexului arterial al MSNA nu este afectat în mod apreciabil.18-19-46-88

1

10s

FIGURA 16-8 Electrocardiograma (ECG), neurograma tensiunii medii pentru (MSNA), tensiunea arterială și excursiile respiratorii la un tânăr cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal din cauza cardiomiopatiei dilatative. Paroxismele bigeminiei ventriculare au ca rezultat o dublare a duratei ciclului tensiunii arteriale, o perioadă diastolică mai lungă și tensiune arterială diastolică mai scăzută. Aceste modificări sunt înregistrate imediat de către baroreceptorii arteriali și au ca rezultat o creștere corespunzătoare a duratei izbucnirii simpatice și o creștere marcată a amplitudinii izbucnirii. Acestea sunt inversate cu restabilirea ritmului sinusal.

Câteva linii de dovezi obținute folosind diferite abordări și rezumate în Tabelul 16-1, sunt în concordanță cu conceptul că modularea baroreflexului arterial a fluxului simpatic eferent este relativ intactă în insuficiența cardiacă umană* (Figurile 16-8 și 16-9). Dovezi suplimentare pentru funcționalitatea păstrată a baroreflexului arterial rezultă din experimente recente care implică modelele de insuficiență cardiacă ritmată-canin și ovin. În

primul, stimularea electrică a nervului sinusului carotidian pentru a crește aportul aferent de la baroreceptorul arterial descărcat a provocat o scădere semnificativă a concentrației plasmatice de norepinefrină și a sporit supraviețuirea.148 În cea din urmă, activitatea nervoasă simpatică cardiacă (CSNA) înregistrată direct a fost crescută semnificativ, iar reglarea baroreceptorului a frecvenței cardiace a fost profund afectată de controlul baroreceptor, dar și profund afectat de controlul arterial și arterial. traficul nervos nu se deosebea de cel al oilor normale.75.149

În insuficiența cardiacă umană, răspunsul eferent renal la descărcarea baroreceptorului arterial se comportă diferit. Într-un studiu, hipotensiunea arterială indusă de nitroprusiat a provocat un procent de 85%

Referințele 18, 19, 25, 49, 72, 147.

FIGURA 16-9 A, ECG, activitatea nervului simpatic muscular (MSNA), tensiunea arterială sistemică (TA) și spectrele de putere ale activității nervoase simpatice (FFT-SNA) și tensiunea arterială în timpul pulsului alternan.

Înregistrări în timpul nitroglicerinei intravenoase cu dispariția pulsului alternan. În timpul pulsului alternans, au existat modificări relativ mici ale TA, dar oscilații mari în amplitudinea exploziilor nervoase. Fiecare explozie simpatică a urmat TA diastolică precedentă cu 1,2 până la 1,3 secunde, cu o scădere a amplitudinii pe măsură ce TA diastolică a crescut și invers. Spectrele de putere au fost obținute prin utilizarea transformării rapide Fourier (FFT) din toate ciclurile cardiace pe o perioadă de 7 minute. În timpul alternanelor (A), au existat două vârfuri atât în semnalul BP, cât și în semnalul MSNA, unul la ritmul cardiac predominant și o secundă la jumătate din această frecvență - adică corespunzătoare frecvenței alternative (0,9 Hz). Puterea MSNA la frecvența alternanților a fost mai mare decât la frecvența cardiacă, ceea ce indică faptul că alternanțele simpatice au fost prezente la această frecvență în cea mai mare parte a acestei perioade de înregistrare de 7 minute. Vârful de frecvență inferioară a dispărut când pulsus alternans a fost abolit (B); picurile reziduale ale TA și MSNA sunt la ritmul cardiac al acestui pacient.

Înregistrări similare ale ECG, MSNA și BP și spectrele de putere pentru MSNA și BP la un pacient cu insuficiență cardiacă, dar fără puls alternans (în scopul comparației cu A și B). Un singur vârf de putere spectrală mare cade pe frecvența ritmului cardiac (săgeată) atât în spectrul MSNA, cât și în spectrul BP. (De la Ando S, Dajani HR, Senn BL și colab. Sympathetic alternans. Dovezi pentru controlul baroreflex arterial al activității nervoase simpatice musculare în insuficiența cardiacă congestivă. Circulation 1997;95:316-319.)

creșterea deversării NE renale la subiecții de control sănătoși, dar nicio schimbare netă la subiecții cu insuficiență cardiacă, deși de la o valoare inițială de aproape trei ori mai mare.150 Ceea ce nu a putut fi determinat din aceste experimente este dacă absența excitației simpatice reprezintă un efect de plafon (adică, spillover-ul renal NE nu poate fi crescut mai mult de la aceste niveluri inițiale ridicate, așa cum sugerează experimentul

Ramchandra și colab.75) sau răspunsul integrat al ovinului. combinația de descărcare a receptorului arterial și cardiopulmonar cu o reducere concomitentă a presiunii venoase renale. Într-un studiu mai recent, nitroglicerina în doză mică a redus selectiv presiunile arterelor pulmonare, fără a modifica spillover-ul renal de NE, fie la insuficiența cardiacă, fie la subiecții sănătoși, în timp ce o doză mai mare, hipotensivă, a fost însoțită de o reducere semnificativă numai la cei cu disfuncție sistolică.151

Reflexe cardiopulmonare

La subiecții sănătoși, reflexele cardiopulmonare provoacă inhibarea simpatiei și vasodilatația antebrațului, atunci când sunt stimulate de creșterea presiunii de umplere cardiacă, a volumului sau a stării inotrope, și simpatia atunci când sunt descărcate prin intervenții precum flebotomia sau presiunea negativă a corpului inferior nehipotensiv (LBNP)41. Când Middlekauff și colab.152 au efectuat flebotomie, răspunsul vasoconstrictor reflex al antebrațului la acest stimul a fost atenuat la pacienții cu insuficiență cardiacă, în timp ce răspunsul vasoconstrictor cortical renal, evaluat prin tomografia cu emisie de pozitroni, a fost păstrat. La unii pacienți, presiunea negativă a corpului inferior provoacă vasodilatație antebrațului, mai degrabă decât vasoconstricție.153 Activarea aferentelor vagale cu

efectele reflex inhibitorii asupra fluxului simpatic, ca urmare a creșterilor acute ale forței contractile ventriculare (posibil datorită eliberării constrângerii pericardice) a fost propus ca un mecanism potențial pentru acest răspuns paradoxal.153-154 Totuși, fluxul simpatic nu a fost cuantificat în aceste experimente. Ulterior, Dunlap și colab. au raportat răspunsuri reflexe MSNA foarte atenuate la stimuli care au crescut și au scăzut presiunea de umplere a inimii fără a afecta tensiunea arterială sistemică.145 În laboratorul nostru, LBNP nehipotensiv a crescut semnificativ deversarea totală a norepinefrinei la subiecții cu funcție sistolica ventriculară normală, în timp ce a existat doar o tendință sistolică, nu semnificativă, la cei cu o tendință ventriculară sistolică, nu semnificativă. funcţia.155

O astfel de afectare nu ar fi suficientă pentru a explica două aspecte ale simpaticexcitației în insuficiența cardiacă: (1) o creștere selectivă a deversării norepinefrinei cardiace în insuficiența cardiacă umană ușoară până la moderată, fără modificarea deversării totale a norepinefrinei renale sau a activității nervoase simpatice musculare,15 și (2) prezența unei corelații mai directe între MSNA sau insuficiența cardiacă pulmonară, artera capilară pulmonară sau mai avansată. presiunea pană.79.143 Aceste observații sugerează că un reflex care sesizează gradul de volum cardiopulmonar sau suprasolicitare de presiune devine activ în insuficiența cardiacă. Într-adevăr, în modelul de congestie canin indus de stimulare, Wang și Zucker au documentat sensibilizarea aferentelor simpatice cardiace care răspund la stimularea chimică și au speculat că creșterea acestui reflex ar putea contribui la creșterea traficului nervos simpatic în insuficiența cardiacă cronică umană150-157.

• grup CHF

■ Grup de funcţii VS normal

FIGURA 16-10 Răspunsurile spillover-ului cardiac de norepinefrină (CANESP) la LBNP nehipotensiv și hipotensiv. H indică grupul funcțional normal al VS; • , grup CHF; C, control; și RC, recuperare. *P <.05 față de grupul de funcție normal VS la control. (Date de la Azevedo ER, Newton GE, Floras JS, et al. Reducerea presiunii de umplere cardiacă scade spillover-ul de norepinefrină cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation 2000;101:2053-2059.)

Există dovezi la om pentru activarea, prin creșterea presiunii de umplere, a unui reflex simpaticoexcitator specific cardiac, care poate decurge din nervii aferenți cardiaci mielinizați?159 La pacienții cu insuficiență cardiacă, există o relație pozitivă semnificativă între presiunea capilară pulmonară în pană și spillover-ul de norepinefrină cardiacă.144 spillover în plus față de presiunea atrială și arterială160, la fel ca și aplicarea scurtă a presiunii pozitive a căilor respiratorii pentru a reduce presiunea venoasă transmurală atrială și pulmonară (reducerile simultane ale arcului aortic intratoracic și ale presiunii transmurale VS ar trebui să crească reflexiv fluxul simpatic161). LBNP nehipotensiv, aplicat pentru a reduce umplerea cardiacă selectivă și presiunea pulmonară, scade spillover-ul de norepinefrină cardiacă în insuficiența cardiacă, dar nu și la subiecții cu funcție sistolica ventriculară normală (Figura 16-10).155 Deoarece această manevră scade volumul și debitul cardiac, reducerea norepinefrinei cardiace nu poate crește spillover-ul total de norepinefrină (nu poate crește poate fi explicată prin activarea mecanoreceptorilor ventriculari datorită creșterii forței sistolice.153-154. În schimb, Azevedo și colab.155 au atribuit răspunsul simpatoinhibitor la LBNP nehipotensiv descarcării aferente mecanoreceptorilor de joasă presiune din inimă și plămâni care antrenează în mod reflexiv și adrenergic cardiac5 (1967 selectiv1). Perfuzia salină determină o creștere paradoxală a rezistenței vasculare antebrațului în insuficiența cardiacă ușoară, efect neobservat la subiecții de control162, sugerând că la om, membrul eferent al acestui reflex, atunci când este stimulat acut, ar putea să nu fie selectiv pentru nervii simpatici cardiaci.

Creșterea intensității LBNP pentru a induce hipotensiunea sistemică a evocat o creștere semnificativă a deversării norepinefrinei cardiace numai în grupul de control (vezi Figura 16-10),155 o observație concordantă cu descrierea anterioară a acestor investigatori a creșterilor similare ale deversării norepinefrinei totale în organism la insuficiența cardiacă și la subiecții sănătoși, totuși atenuarea atenuării reflexului cardiac la subiecții sănătoși nu crește atenuarea reflexului cardiac. perfuzie hipotensivă de nitroprusiat de sodiu la cei cu insuficiență sistolică25. Împreună, aceste constatări sugerează că creșterea normală mediată de baroreflexul arterial a deversării norepinefrinei cardiace, evocată reflex de scăderea tensiunii arteriale sistemice, este temperată semnificativ în insuficiența cardiacă prin îndepărtarea concomitentă a unui stimul excitator aferent stimulului cardiac simpatic.

Pentru a rezuma, ponderea dovezilor prezente indică faptul că reglarea reflexului baroreceptor arterial al mușchilor și activității simpatice cardiace nu este afectată în insuficiența cardiacă umană. În consecință, rata mai mare de declanșare a nervului simpatic caracteristică majorității pacienților cu disfuncție sistolice poate fi considerată un răspuns reflex adecvat la modificări ale hemodinamicii lor sistemice. Principalul defect în reglarea

baroreceptorilor a sistemului nervos simpatic pare să apară, în schimb, din reflexele care își au originea în mecanoreceptorii situati în interiorul inimii și în vascularizația pulmonară.146 La unii pacienţi cu insuficienţă cardiacă, aceste răspunsuri mediate de baroreflex par suficiente pentru a explica nivelul predominant al activității simpatice, dar la mulți alții, de asemenea, contribuția reflexelor-excitatorii trebuie să fie considerată media de excitație.

Mecanisme nonbaroreflex

Reflexe de întindere pulmonară. Un reflex care decurge din receptorii de întindere pulmonară dilatați de inspirație va inhiba fluxul simpatic35. La subiecții sănătoși, frecvența respirației se corelează pozitiv cu frecvența de explozie a MSNA și cu răspunsurile simpaticoneurale reflexe la hipoxie și hipercapnie. frecvența165 și perioadele scurte de apnee determină creșteri marcate ale MSNA (Figura 16-11). Cu toate acestea, este necesar un volum curent mai mare pentru a inhiba complet MSNA la pacienții cu insuficiență cardiacă decât la subiecții sănătoși.164 Receptorii senzoriali vagali cu adaptare rapidă a căilor respiratorii, care răspund la inflație și deflație, sunt, de asemenea, stimulați de creșterea presiunii atriale stângi și a volumului lichidului pulmonar extravascular.166.

Reflexe chemoreceptoare periferice. Contribuția chemoreceptorilor arteriali la activarea simpatică în modelele experimentale de insuficiență cardiacă a fost revizuită recent în detaliu de către Schultz și colab.167 La subiecții sănătoși, expunerea scurtă la hipoxie poate provoca creșteri susținute ale MSNA, persistând bine după reoxigenare.168 Sensibilitatea crescută a chimioreceptorilor periferici la hipoxie este raportată a fi prezentă în insuficiența cardiacă tratată aproximativ40% în cazul insuficienței cardiace tratate cu aproximativ 40%. pacienţi169.170 (vezi Figura 16-7). Cu toate acestea, în două studii, inhalarea de 100% O2 pentru a suprima aportul chemoreceptorului periferic nu a avut nici un efect asupra valorilor medii ale grupului pentru MSNA, sugerând că simpatia mediată de chemoreceptori ar putea să nu fie atât de răspândită.171-172 Di Vanna și colab. pacienţii cu insuficienţă cardiacă comparativ cu subiecţii de control. Activarea simpatică indusă de reflexul chemoreceptor carotidian în insuficiența cardiacă poate avea o importanță mai mare în timpul efortului decât în starea de repaus.174

Sensibilitatea crescută la chemoreceptori periferici dă naștere la mai multe tulburări ale sistemului autonom cu implicații prognostice adverse. Acestea includ concentrații mai mari de norepinefrină în plasmă și peptide natriuretice cerebrale, controlul baroreflex arterial afectat al ritmului cardiac, frecvența cardiacă de foarte joasă frecvență și puterea spectrală a tensiunii arteriale, dar pierderea variabilității frecvenței cardiace la frecvență joasă, dezvoltarea de oscilații periodice în respirație la frecvență foarte scăzută atât în timpul somnului, cât și în starea de veghe, răspunsuri ventilatoare îmbunătățite, cum ar fi efortul ventilator și creșterea răspunsurilor ventilatorii. tahicardie.169,170,175-178 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă, concentraţii plasmatice semnificativ mai mari de norepinefrină pot reflecta hipoxemie cronică.179

Tulburări de respirație legate de somn (vezi și capitolul 32)

În mod normal, somnul cu mișcări nerapide ale ochilor (non-REM) este caracterizat prin reduceri ale fluxului simpatic central, ale frecvenței cardiace, ale volumului stroke și ale rezistenței vasculare sistemice. Tensiunea arterială scade în mod obișnuit cu 20% până la 25% de la nivelurile medii de veghe.180-183 Activitatea vagală, și în special controlul baroreflex arterial al frecvenței cardiace, este crescută.184-185 Paroxismele de descărcare simpatică provocând creșteri ale frecvenței cardiace și ale tensiunii arteriale apar în timpul mișcării rapide a ochilor (REM), dar în general, somnul REM cuprinde doar 118% de timp. disfuncția în sine este asociată cu durata mai scurtă a somnului și somnul întrerupt,180,187 rezultând o povară adrenergică zilnică integrată mai mare. Cu toate acestea, apneea în somn este evidentă la majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică cronică studiați în rapoartele publicate, aproximativ o treime prezentând apnee obstructivă în somn (OSA) și o treime apnee centrală în somn (CSA).188-189.

Prin dezactivarea receptorilor de întindere pulmonară și stimularea chemoreceptorilor periferici și centrali prin hipoxie și hipercapnie, fiecare pauză în respirație în timpul somnului determină creșteri profunde ale MSNA.33,190-193 Această excitație simpatică este independentă și în plus față de orice răspuns reflex la descărcarea mecanoreceptorilor care rezultă din insuficiența pompei sau hipotensiunea sistemică. Eforturile inspiratorii împotriva căilor aeriene superioare prăbușite, așa cum se întâmplă în apneea obstructivă în somn (OSA), vor genera oscilații extreme negative ale presiunii intratoracice (adică o creștere bruscă a postsarcinii VS). Deoarece inima aflată în deficiență este mai sensibilă la creșterea postîncărcării, obstrucția provoacă o scădere acută a volumului sistologic și a tensiunii arteriale diastolice.194 Această descărcare a baroreceptorilor arteriali provoacă o creștere reflexă a MSNA de o intensitate mai mare în insuficiența cardiacă decât la subiecții de control cu funcție normală a VS, care sunt mai capabili să mențină tensiunea arterială sistemică stabilă în fața unui somn stimulator195. termină un eveniment apneic, este însoțită de o creștere suplimentară a fluxului simpatic central, o creștere a tensiunii arteriale peste nivelurile de veghe și o scădere a variabilității ritmului cardiac din cauza reducerii concomitente a tonusului vagal. concentrația de norepinefrină decât este necesară pentru menținerea homeostaziei circulatorii. Expunerea nocturnă și în timpul zilei la un impuls adrenergic intens108 ar putea duce, în timp, la hipertensiune arterială cronică.197,198.

La pacienții cu SAOS, dar funcție normală a VS studiată în timpul stării de veghe, efectele secundare ale acestor stimuli simpatoexcitatori nocturni induc susținute aceste stimuli simpati-excitatori nocturni susținute induc creșteri susținute ale MSNA în timpul stării de veghe. disfuncție sistolică. Grassi și colab.201 au descris MSNA mai mare în timpul zilei la pacienții cu insuficiență cardiacă cu obezitate sau hipertensiune arterială, dar nu au raportat prevalența apneei în somn la această populație. Într-un studiu care a implicat 00 de pacienți cu insuficiență cardiacă, dintre care 43 au avut un indice de apnee hipopnee (AHI) de 15 evenimente pe oră,85 MSNA în timpul stării de veghe a fost semnificativ mai mare la

cei cu apnee în somn. La cei cu OSA predominant, MSNA a fost crescut cu 11 explozii la 100 de bătăi ale inimii. Când OSA a fost abolită la un subgrup de astfel de pacienți cu 1 lună de presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP), MSNA a scăzut cu 12 explozii la 100 de bătăi ale inimii.85,202 În absența apneei de somn, MSNA la pacienții tratați cu insuficiență cardiacă nu este semnificativ mai mare decât cea a subiecților de control cu vârste egale (Figura 10-12). Astfel de date furnizează dovezi importante în insuficiența cardiacă umană pentru convergența asupra neuronilor simpatici centrali de intrare de la două influențe simpaticoexcitatoare independente (insuficiență cardiacă și apnee în somn) care acționează în mod concertat pentru a crește MSNA printr-un proces de însumare aditivă203 (Figura 10-13). Ratele de mortalitate la pacienții cu AOS netratate și insuficiență cardiacă sunt mai mari decât cele ale pacienților cu insuficiență cardiacă fără AOS,204 ceea ce sugerează că această simpatoexcitație suplimentară mediată de AOS are potențialul independent de a accelera progresia disfuncției sistolice.

La unii pacienți s-a observat o tranziție de la apnee predominant obstructivă la începutul nopții la evenimente în principal centrale spre trezire.205 Se observă, de asemenea, o prelungire a timpului de circulație și o reducere a Pco2 sub pragul apneei. Aceste observații sugerează că aceste creșteri repetitive ale postîncărcării VS în timpul obstrucțiilor căilor respiratorii

determină deteriorarea funcției sistolice pe parcursul nopții, cu revenire venoasă crescută și presiunea de umplere a VS stimulând hiperventilația și hipocapnia. În cazul în care acest tipar progresează pe o perioadă de luni sau ani, coexistența apneei obstructive ar putea predispune pacienții cu insuficiență cardiacă la agravarea funcției sistolice VS și la apneea centrală de somn.

În comparație cu pacienții cu insuficiență cardiacă potriviți pentru fracția de ejecție și alte caracteristici clinice, dar fără tulburări respiratorii legate de somn, cei cu CSA au o excreție urinară nocturnă mai mare de norepinefrină și concentrații plasmatice crescute de norepinefrină în timp ce sunt treji. Mărimea unei astfel de activări este proporțională cu frecvența trezirii din somn și cu gradul de hipopnee legată de apnee.206 MSNA în timpul stării de veghe este, de asemenea, mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu, decât fără, CSA.85 Mansfield și colab.207 au raportat rate mai mari de spillover de norepinefrină cardiacă și totală a corpului la pacienții cu insuficiență cardiacă, CSA sau cu diferențe mai mari atribuite acestor pacienți cu insuficiență cardiacă, CSA sau cu SA mai mare decât diferențele cu OSA. decompensare hemodinamică la cei cu CSA. O comparație directă cu literatura microneurografică nu este posibilă deoarece acești investigatori nu au măsurat MSNA și au folosit un indice apnee-hipopnee destul de scăzut (>5 evenimente pe oră) pentru a defini apneea în somn.

Ischemia și infarctul miocardic (vezi și capitolul 23)

Mecanisme nonbaroreflex. Ischemia miocardică și infarctul anterior, foarte frecvente în populația cu insuficiență cardiacă, ar trebui, de asemenea, să exercite, prin mai multe mecanisme, un efect suplimentar acut sau cronic asupra fluxului simpatic, care este atât aditiv, cât și independent de magnitudinea funcției sistolice ventriculare și de tulburarea hemodinamică consecventă.208,209.

Însumarea și interacțiunea reflexelor care provoacă răspunsuri similare direcțional

Inima Insuficiență de somn Apnee

Insuficienţă cardiacă

Dormi

apnee

Insuficienţă cardiacă

Abrupt

apnee

Neuroni simpatici

Neuroni simpatici

Neuroni simpatici

MSNA

MSNA

FIGURA 16-13 Convergența inputului aferent de la două seturi de reflexe (în acest exemplu, insuficiență cardiacă și apnee în somn) care provoacă efecte similare direcțional (în acest exemplu, excitatoare) asupra activității nervoase simpatice musculare (MSNA) se poate însuma și interacționa central prin inhibiție reciprocă (redundanță), sumă aditivă simplă sau facilitare reciprocă. Diferența de MSNA înregistrată în timpul stării de veghe la pacienții cu insuficiență cardiacă cu și fără apnee obstructivă în somn (OSA) 85 este eliminată atunci când OSA este abolită.202 Această constatare este în concordanță cu conceptul că acești doi stimuli simpaticoexcitatori interacționează printr-un proces de însumare aditivă simplă. (Reprodus cu permisiunea Fundației American College of Cardiology de la Floras JS.

Activarea sistemului nervos simpatic în insuficiența cardiacă umană. Implicațiile clinice ale unui model actualizat. J Am Coll Cardiol 2009;54:375-385.)

Atât ischemia peretelui anterior, cât și cea inferoposterior provoacă simpatia reflexă prin stimularea nervilor aferenți simpatici cardiaci.210 Stimularea, prin ischemie, a receptorului vaniloid-1 pe nervii aferenti spinali cardiaci poate reprezenta o cale de semnalizare care mediază acest răspuns reflex.211

Deși aferentele simpatice cardiace pot fi stimulate de scăderea fluxului sanguin miocardic peste pragul pentru angină pectorală,159 răspunsul simpaticoexcitator reflex (care este inversat prin stellectomie) este cel mai evident în timpul ischemiei transmurale.210 Dacă debitul cardiac și, prin urmare, tensiunea arterială ar scădea ca o consecință a descarcării ischemice sau a electomiei sinotice, ar trebui să fie creșterea reflexă în continuare a fluxului simpatic. Aferentele vagale care decurg din segmentele ventriculare inferoposterioare evocă un răspuns depresor.212-214 Infarctul miocardic anterior va întrerupe cursul intrării mecanoreceptorilor către aferentele vagale cu efecte inhibitoare asupra fluxului simpatic.209,215.

În concordanță cu acest concept, la 6 luni după infarctul miocardic, pacienții cu fracțiune de ejecție relativ conservată (media 52%) au avut o incidență semnificativ mai mare a exploziei MSNA cu fibre unice și multifibră decât pacienții cu boală coronariană sau subiecții de control.216 Diferă, altfel, pacienții similari clinic cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică în ceea ce privește activarea simpatică? Concentrații plasmatice mai mari de norepinefrină217 și putere spectrală a frecvenței cardiace de frecvență scăzută relativ mai mare218 au fost descrise pentru pacienții cu ischemie în comparație cu cardiomiopatie dilatativă, în timp ce Grassi și colab.219 au raportat valori practic identice pentru MSNA în aceste două cohorte. În schimb, într-un studiu comparativ al pacienților tratați cu cardiomiopatie dilatată ischemică și neischemică, care erau cu 5 până la 10 ani mai tineri și aveau fracțiuni de ejecție mult mai mici (22% față de 33% pentru grupul italian), MSNA a fost semnificativ mai mare la cei cu cardiomiopatie ischemică și, în plus, vârful lor a fost semnificativ mai mic.

În insuficiența cardiacă avansată, tulburările metabolice, cum ar fi creșterea producției de radicali liberi și o trecere de la glucoză la o oxidare mai mare a acizilor grași de către miocite subperfuzate pot stimula simpatia excitației în cardiomiopatia nonischemică.221-222 O creștere a impulsului simpatic eferent va epuiza depozitele de acid glicogen și stimula oxidarea glicogenului cardiac; corpii cetonici din sânge în insuficiența cardiacă se corelează direct cu concentrațiile plasmatice de norepinefrină.223

Reflexe excitatorii care decurg din mușchii scheletici. Mai multe mecanisme neuronale, care decurg din mușchiul scheletic, au capacitatea de a crește punctul de referință pentru fluxul simpatic central în insuficiența cardiacă (vezi Figura 16-7). Acestea includ (1) un reflex simpaticoexcitator, stimulat de adenozină, cu participarea angiotensinei care acționează prin intermediul receptorului AT1 ca intermediar neuronal224,225; (2) creșteri ale presiunii venoase locale226; (3) un mecanoreflex muscular227 provocat de exercițiul pasiv, prezent la insuficiența cardiacă, dar nu la subiecții de control sănătoși; și (4) un metaboreflex muscular provocat atât de mânerul izoton, cât și de cel izometric.14-225 Metaboreflexul, care apare în principal din fibrele senzoriale de tip IV, este activat la o sarcină de lucru mai mică în insuficiența cardiacă decât la subiecții de control sănătoși de vârstă. Este important că răspunsul reflex MSNA la efort și ischemia musculară după exercițiu, declanșat folosind o manevră care captează metaboliții ischemici în antebraț, este

mai proeminent la pacienții cu insuficiență cardiacă cu Vo2 de vârf scăzut decât la pacienții potriviți pentru fracțiunea de ejecție (<20% în ambele grupuri) cu un vârf de Vo2 mai mare de 56% din acea perioadă (figură estimată în funcție de sex și vârstă. 16-4).14 Această ultimă constatare implică faptul că comparațiile între indivizii de activare simpatică obținute numai în condiții de repaus subestimează amploarea și consecințele adverse ale activării simpatice atunci când astfel de pacienți cu insuficiență cardiacă sunt activi fizic.

Reflexe excitatorii care decurg din rinichi. S-a demonstrat că un semnal aferent de la rinichiul uremic stimulează activitatea nervului simpatic muscular la pacienții cu insuficiență renală cronică.228,229 Această cale simpaticoexcitatorie poate deveni activă și importantă funcțional la pacienții a căror insuficiență cardiacă congestivă moderată până la severă este însoțită de insuficiență renală sau presiune venoasă crescută în situația insuficienței cardiace drepte.

Integrare centrală și interacțiuni

Nervii baroreceptori și chemoreceptori aferenți se termină în nucleul tractus solitarius, care trimite informații excitatorii către corpurile celulare situate în medula ventrolaterală caudală (VLM). Descărcarea din VLM caudal are efecte inhibitoare asupra neuronilor localizați în medula VLM rostrală care, la rândul lor, măresc viteza de declanșare a neuronilor preganglionari simpatici din coloana celulară intermediolaterală a măduvei spinării. Intrările din centrele respiratorii adiacente și regiunile subcorticale suprabulbare implicate în reglarea cardiovasculară interacționează cu aceste căi în mai multe locuri pentru a modula în continuare fluxul simpatic central. O gamă largă de neurotransmițători, inclusiv catecolamine, oxid nitric și peptide, mediază aceste interacțiuni.230

Măsurând ratele de apariție a norepinefrinei în vena jugulară internă, împreună cu cele ale metaboliților săi lipofili, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) și 3,4-dihidroxifenilglicol (DHPG), grupul lui Esler a demonstrat creșteri semnificative ale insuficienței cardiace umane în deversarea jugulară internă a spillover-ului jugular intern, PG, MHPG și metabolitul serofinei, MHPG și MHPG. 5-HIAA,144,231 și o corelație pozitivă semnificativă între turnover-ul norepinefrinei cerebrale și spillover-ul norepinefrinei cardiace.231 Prelevarea selectivă a efluentului venos din regiunile corticale și subcorticale, Aggarwel și colab. au detectat turnover-ul subcortical suprabulbar de patru ori mai mare al norepinefrinei la pacienții cu insuficiență cardiacă tratată cu insuficiență cardiacă cu tendință de control. mai jos. În plus, a existat o corelație pozitivă semnificativă între turnover-ul subcortical al norepinefrinei și spillover-ul total al norepinefrinei în grupul cu insuficiență cardiacă, o observație în concordanță cu ipoteza acestor autori că activarea neuronilor noradrenergici care se proiectează rostral din trunchiul cerebral mediază excitația simpatică în insuficiența cardiacă. Datorită participării lor la excitare, vigilență și controlul circulator la șobolan, nucleii de norepinefrină cerebrală din locus coeruleus au primit o atenție deosebită.233 Perturbarea cronică a somnului în insuficiența cardiacă (chiar și în absența tulburărilor respiratorii nocturne)187 poate stabili o stare de excitare crescută, crescând, ca urmare, impulsul adrenergic.

Odată cu progresia simptomelor de insuficiență cardiacă, răspunsurile neuronale ventilatorii și simpatice la stimularea chemoreceptorului central prin hipercapnie sunt crescute170,173,175,234,235 și atenuează simpatoinhibarea intra-respiratorie235. apneele acționează, la rândul lor, pentru a stimula în continuare fluxul simpatic central, cu simpatioexcitație exagerată235 și transferul MSNA ridicat în starea de veghe.85,206 În cea mai recentă serie publicată, implicarea a 60 de pacienți consecutivi cu insuficiență cardiacă de clasa I-III (FEVS medie 31%), care au primit terapie concomitentă, prevalența hipercapniei a fost crescută la terapie. 47%.170

Conceptul conform căruia sistemul nervos central pur și simplu integrează informațiile din aceste câteva intrări aferente și apoi transmite pasiv ieșirea a fost înlocuit de dovezi experimentale și clinice care demonstrează o contribuție activă la tulburările autonome ale insuficienței cardiace.142 Alterări centrale în câștigul arterial sau

268 modularea baroreflex cardiopulmonar a fluxului simpatic nu sunt accesibile pentru a fi studiate la om, dar în experiență.

I modele de insuficiență cardiacă mentală, grupul lui Zucker a documentat creșterea centrală a reglarii reflexe aferente simpatice cardiace a activității nervoase simpatice renale, care rezultă din creșterea angiotensinei II centrale, scăderea tezei synCH 16 locale a NO neuronal, care exercită acțiuni simpatoinhibitoare la mai multe locuri ale creierului,237 și generarea de specii reactive de oxigen. Aceste acțiuni și interacțiuni au consecințe simpaticoexcitatoare importante.238-239 Supraexprimarea NO sintazei inductibile în RVLM de către vectorii adenovirali crește și activitatea simpatică prin generarea de specii reactive de oxigen.240

Angiotensina II inhibă secreția vagală, crește fluxul simpatic central și interacționează cu baroreflexul arterial în mai multe locuri din interiorul și din afara barierei hemato-encefalice.241-245 La câinii fără insuficiență cardiacă, răspunsul hipotensiv la stimularea cronică a baroreceptorilor carotidieni este atenuat dacă angiotensina II este perfuzată concomitent de reflexul cardiac simpatic puternic. perfuzie centrală cronică de angiotensină II247; la șobolanii cu insuficiență cardiacă cronică acest reflex poate fi normalizat prin administrarea centrală de oligodeoxinucleotide antisens la ARNm al receptorului AT1.248 Creșterile mediate simpatic ale eliberării de renina renală în insuficiența cardiacă ar putea genera, prin urmare, o buclă de feedback pozitiv, amplificând descărcarea adrenergică prin aceste acțiuni centrale ale angiotensinei II.

La șobolanii cu insuficiență cardiacă congestivă, o creștere a fluxului simpatic renal și resetarea reglării acestuia de către reflexul baroreceptor arterial ar putea fi inversată prin perfuzii intracerebroventriculare de fragmente Fab (ca inhibitori ai activității asemănătoare ouabainei), antagonistul receptorului angiotensinei II AT1, losartanul, 248-252 sau un inhibitor de conversie a angiotensinei nu a fost observat în engiotensină. șobolani transgenici cu deficiență de angiotensinogen cerebral.254 Într-un model de insuficiență cardiacă de iepure, simpatia a rezultat din creșterea expresiei genei a receptorului AT1 al angiotensinei VLM rostral și a subunității NAD(P)H oxidazei, cu o reglare în creștere a

producției de superoxid.238,255. calea speciilor de oxigen care poate regla excitabilitatea neuronală prin modularea funcției canalului ionic.256 În acest model, creșterea centrală crescută a câștigului reflexului cardiac, mai degrabă decât pierderea aportului baroreceptor arterial,142 contribuie la creșterea punctului de referință pentru fluxul simpatic în insuficiența cardiacă cronică.257-259 Receptorii centrali mineralocorticoizi participă, de asemenea, la reglarea fluxului simpatic. La șobolanii cu insuficiență cardiacă experimentală, perfuzia intracerebroventriculară de spironolactonă a redus declanșarea nervului simpatic renal și a mărit reglarea baroreflexului arterial.260 S-a raportat, de asemenea, că aldosteronul de origine suprarenală stimulează sistemul renină-angiotensină a creierului prin creșterea nucleului paraventricular (hipotalamic) al receptorului angiotensină AT1 și al receptorului N ARNm(proteina) oxidază NAD1. expresie și concomitent concentrațiile plasmatice de NE.261 Recent descrisă este o cale simpaticoexcitatorie centrală suplimentară mediată de citokine, care poate fi atenuată de citokine antiinflamatorii262 sau de blocarea receptorilor mineralocorticoizi.263.

Mecanisme eferente

Neurotransmisia ganglionara

Principalul defect în modularea parasimpatică a frecvenței cardiace în insuficiența cardiacă experimentală pare să se situeze la nivelul neurotransmisiei ganglionare vagale.138 În schimb, prin stimularea neurotransmisiei ganglionare simpatice și adrenomedulare, creșterea angiotensinei II în insuficiența cardiacă ar putea crește eliberarea de norepinefrină și epinefrină.241.

Mecanisme prejoncționale și interacțiuni simpaticovagale eferente

În modelul de hamster al cardiomiopatiei dilatate, creșterile precoce ale turnover-ului norepinefrinei cardiace, ale activității tirozinhidroxilazei și dopamină p-hidroxilazei și a rezervelor de dopamină cardiacă sunt urmate de epuizarea conținutului de norepinefrină miocardică și distrugerea terminalelor nervoase simpatice. și o creștere a norepinefrinei plasmatice au fost urmate de o reducere a captării norepinefrinei cardiace și a densității transportoarelor și o scădere ulterioară a densității receptorilor p miocardici, cu normalizare treptată după terminarea stimularii.264

Experimentele de legare a radioligandului în ventriculi derivați de la pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa II-IV au detectat o scădere semnificativă de până la 30% a densității purtătorilor de captare a norepinefrinei-1.265 Studiile de diluție izotopică au identificat o eficiență redusă a captării norepinefrinei, astfel încât răspândirea acesteia în sinusul coronarian a fost crescută mai mult decât eliberarea sa proporțională neurologică. al15 a calculat că extracția fracționată a norepinefrinei este de 87% la martorii sănătoși, dar doar 60% la pacienții cu insuficiență cardiacă. Aceste anomalii ale captării norepinefrinei cardiace pot fi îmbunătățite cu blocarea cronică a receptorilor B-adrenergici266 și, la pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolica păstrată, cu antagonistul receptorului angiotensinei II AT1, candesartan267.

Eliberarea norepinefrinei din terminațiile nervoase simpatice și descărcarea de acetilcolină din nervii vagali pot fi, de asemenea, mărite sau suprimate de agoniști endogeni sau exogen, care acționează asupra unei game largi de receptori prejoncționali. Eliberarea de norepinefrină de la terminațiile nervoase simpatice cardiace, intratoracice și periferice și eliberarea de catecolamine din medula suprarenală pot fi facilitate prin stimularea receptorilor p2-adrenergici prejoncționali de către agonistul său endogen, epinefrina.77-78-268-272. terminale nervoase, încorporate în vezicule împreună cu norepinefrină și eliberate ca cotransmițător77,273 cu o potențială acțiune simpatico-facilitatoare prejoncțională.78

În contrast, agoniştii receptorilor a2-adrenergici, cum ar fi clonidina, inhibă eliberarea norepinefrinei. Observațiile referitoare la importanța funcțională a unei astfel de inhibiții în insuficiența cardiacă umană sugerează selectivitate regională, ventriculul stâng274, dar nu și adrenoreceptorii a2 din antebraț275 păstrând această capacitate inhibitoare.

Polimorfismele receptorilor adrenergici prejoncționali ar putea contribui la variația interindividuală a eliberării norepinefrinei. Într-un studiu retrospectiv de asociere genetică, Small și colab.276 au detectat o creștere de șase ori a riscului de a dezvolta insuficiență cardiacă la subiecții de culoare homozigotă pentru polimorfismul hipofuncțional prejoncțional a2C Del322-325 și o creștere de zece ori la cei care au fost, de asemenea, homozigoți pentru p1Arg329 postjoncțional hiperfuncțional, care demonstrează o afinitate mai mare a receptorului, acicluzei și in vivo. generarea crescută a forței contractile în trabeculele ventriculare drepte ale inimii nedefectuoase și care nu sunt expuse la izoproterenol.277 Acești autori au propus că acest risc crescut de insuficiență cardiacă a rezultat dintr-o îmbunătățire sinergică a polimorfismelor în cadrul acestor două căi de transducție a semnalului adrenergic. Cu toate acestea, în acest raport inițial, nu au fost furnizate date funcționale directe privind eliberarea de norepinefrină cardiacă sau receptivitatea postjoncțională, cum ar fi ritmul cardiac.276 În schimb, la subiecții sănătoși, variabilitatea tensiunii arteriale și a răspunsului norepinefrinei plasmatice la agonistul selectiv a2-dexmedetomidină nu a fost afectată de acest genotip,278 și la pacienții cu insuficiență cardiacă severă,278 și la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. nicio relație între polimorfismele a2C Del322-325 sau B2-adrenoceptor și rata eliberării norepinefrinei cardiace. Curios, relația

între eliberarea de norepinefrină și ritmul cardiac a fost mai abruptă la homozigoții B2-adrenoceptor Arg 16, ceea ce implică o capacitate de răspuns postjoncțională crescută.

Receptorii muscarinici M2 de pe terminațiile nervoase adrenergice atenuează, de asemenea, eliberarea de norepinefrină atunci când este stimulată de acetilcolină.280-282 Perfuzia intracoronară de acetilcolină la subiecții cu disfuncție sistolică VS și creșterea impulsului adrenergic cardiac a scăzut deversarea norepinefrinei cardiace, un efect controlat cu funcția sistolică normală a subiecților în LV. Blocarea receptorilor cu atropină nu a avut niciun efect în grupul cu insuficiență cardiacă, dar a crescut spillover-ul norepinefrinei cardiace la subiecții de control.283 Dimpotrivă, eliberarea crescută de norepinefrină de la terminațiile nervoase simpatice inhibă eliberarea de acetilcolină prin stimularea receptorilor adrenergici a1 prejoncționali de pe terminațiile nervoase vagale. calea antiadrenergică, care

necesită activarea receptorului colinergic muscarinici mediată de eNOS.285 Expresia Neuregulinei-1 crește inițial și apoi scade odată cu dezvoltarea insuficienței cardiace congestive.285 Alți neurotransmițători simpatici, cum ar fi NPY, care inhibă eliberarea de acetilcolină228-286-287 pot exercita, de asemenea, o acțiune vagolitică în avans.

În preparatele experimentale, s-a demonstrat că receptorii AT1 prejoncționali facilitează eliberarea neuronală și suprarenală a catecolaminelor atunci când sunt stimulate de angiotensina II241,288-290, dar s-a dovedit dificil de replicat această acțiune în insuficiența cardiacă umană.291

Anticorpii activatori circulanți împotriva adrenoceptorilor B1 și/sau B2, prezenți la aceiași pacienți cu cardiomiopatie dilatativă, pot mima o stare de simpaticoexcitație marcată.292

IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Agenții inotropi catecolaminergici pozitivi parenterali au fost printre cele mai timpurii terapii pentru insuficiența cardiacă. În mod acut, perfuzia de dobutamina determină o reducere semnificativă a deversării norepinefrinei cardiace, un efect atribuit reducerii presiunii de umplere cardiacă și activării mecanoreceptorilor ventriculari.293 Cu toate acestea, administrarea pe termen lung a simpatomimeticelor s-a dovedit, în mod constant, că crește mortalitatea, iar aplicarea metodei izotopice a demonstrat că pacienții cu insuficiența cardiacă eșuează conceptul de izotopi. suport inotrop pentru a compensa denervarea simpatică. Utilizarea acestor agenți este acum limitată la ameliorarea pe termen scurt.

Din perspectiva sistemului nervos autonom, managementul farmacologic și nonfarmacologic actual al insuficienței cardiace se bazează pe următoarele ipoteze: (1) la majoritatea pacienților, magnitudinea activării simpatice este peste cea necesară pentru menținerea homeostaziei cardiovasculare; (2) după cum este evident din literatura despre transplant294 și din literatura despre dispozitive259, multe dintre mecanismele care contribuie la activarea simpatică și la retragerea parasimpatică în insuficiența cardiacă rezultă din modificări funcționale, reversibile, mai degrabă decât daune ireversibile; și (3) intervențiile care contracarează hiperactivitatea simpatică cardiacă vor îmbunătăți atât simptomele, cât și prognosticul. Au fost urmărite mai multe strategii terapeutice, cu grade diferite de succes: (1) atenuarea stimulilor simpaticoexcitatori, (2) modularea traficului nervos simpatic și eliberarea norepinefrinei, (3) blocarea receptorilor adrenergici, (4) simpatoliza centrală și (5) creșterea tonusului vagal.

Prin modularea traficului nervos simpatic și a eliberării de NE, opunându-se stimulării adrenoceptorilor fie prin catecolamine eliberate neuronal, fie prin intermediul catecolaminelor circulante, sau prin atenuarea stimulilor simpaticoexcitatori, cum ar fi presiunea mare de umplere a inimii și ischemia miocardică, mai multe terapii contemporane pentru insuficiență cardiacă, bazate pe boli, contracarează, direct sau indirect, efectele adverse și activitățile adverse excesive ale sistemului vagal și ale sistemului cardiac. pentru a îmbunătăți simptomele, prognosticul sau ambele. Acestea

includ ameliorarea congestiei și a apneei centrale de somn prin diureză295.296 (dar evitând plenitudinea vezicii urinare297) prescrierea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, 145.298 antagoniști ai receptorilor de angiotensină, 224.225.243.299.300 receptori amioda- antagoniști, pjuniformi 301-antagoniști ai receptorilor de angiotensină. care facilitează eliberarea de NE302 și glicozidele digitale.303,304 Antagonismul stimulării mediate de p1-adrenergic a eliberării de renine, care determină concentrații circulante mai scăzute de angiotensină II, ar trebui să ofere un beneficiu terapeutic suplimentar.305 Deși nu a fost testat oficial în studiile controlate randomizate, resincronizarea cardiacă cronică pare, de asemenea, resincronizarea MSNA306; dacă această adaptare reprezintă un răspuns reflex adecvat la descărcarea mecanoreceptorilor atriali sau la stimularea baroreceptorilor arteriali nu a fost încă clarificat. Este important că nici aceste terapii cu medicamente, nici cu dispozitive nu se adresează direct stimulilor non-baroreflexi la activarea sistemului nervos simpatic, cum ar fi mecanoreflexele și metaboreflexele mușchilor scheletici care măresc răspunsurile simpaticoneurale la efort, coexistența tulburărilor de respirație legate de somn sau polimorfismele adrenoceptorilor, cum ar fi cea care influențează receptorul hiperfuncțional post-joncțional1. răspuns la blocarea receptorilor B-adrenergici.277 Identificarea unor astfel de afecțiuni la pacienții individuali oferă posibilitatea de a adăuga, ca tratament adjuvant, noi strategii terapeutice care vizează fiziopatologia simpaticoexcitatorie specifică a acestora.

În timp ce antagoniștii adrenoceptorilor ^ ar putea fi de așteptat să contracareze efectele adverse ale NE asupra rinichilor și vascularizației periferice, nu s-a demonstrat că această clasă de medicamente modifică ratele de mortalitate în insuficiența cardiacă,307 posibil datorită absenței unui efect susținut asupra vasoconstricției neurogene.308

Beneficiile simptomatice, hemodinamice și de mortalitate ale blocării p1 și neselective pe termen lung pentru pacienții cu insuficiență cardiacă datorată funcției sistolice deprimate ale VS au fost dovedite într-o serie de studii de referință controlate cu placebo care au implicat carvedilol, bisoprolol și metoprolol (vezi, de asemenea, capitolul 46, dublu, randomizat, comparativ). investigație la pacienții cu insuficiență cardiacă (fracția medie de ejecție a VS de 20%), 4 luni de terapie cu carvedilol a scăzut deversarea totală a corpului și a norepinefrinei cardiace cu mai mult de 35%. Aceste modificări nu au avut loc la pacienții tratați cu metoprolol.302 Deoarece niciun medicament nu a afectat MSNA postganglionar, aceste reduceri au fost atribuite blocării receptorilor p2-adrenergici neuronali prejoncționali capabili să faciliteze eliberarea norepinefrinei. Mai mult, a existat o relație inversă semnificativă între modificările CNES și modularea reflexă a ritmului cardiac vagal. În schimb, blocarea ^ nu a avut niciun efect asupra modulării baroreflexului arterial a MSNA. Împreună, aceste din urmă descoperiri sunt cel mai bine explicate printr-o interacțiune eferentă simpatic-parasimpatic (adică blocarea p2-adrenoceptorilor prejoncționali simpatici cardiaci), mai degrabă decât prin orice creștere a componentelor aferente sau centrale ale arcului baroreflex, ducând la retragerea efectelor inhibitoare ale eliberării excesului de norepinefrină a varepinefrinei în exces. În plus față de protejarea miocitelor de efectele toxice ale concentrațiilor locale mari de catecolamine108, antagoniștii p-adrenoceptorilor, cum ar fi carvedilolul și metoprololul, abordează cele mai timpurii

tulburări autonome identificate în insuficiența cardiacă prin contracararea efectelor adverse ale hiperactivității simpatice cardiace și prin creșterea tonicului și a oscilațiilor în modularea normală a ritmului cardiac la domiciliu și menținând oscilațiile la domiciliu.

Unii pacienți cărora li se administrează combinația de inhibare a enzimei de conversie a angiotensinei, blocarea receptorilor p-adrenergici și antagonismul aldosteronului continuă să demonstreze activitate simpatoadrenală persistentă ridicată. Mai mult decât atât, p-blocarea nu protejează inima, rinichii sau periferia de vasoconstricția mediată de receptorii a-adrenergici sau retenția renală de sodiu sau de vasoconstricția cauzată de neurotransmițători co-eliberați cu norepinefrina, cum ar fi ATP315 sau

270 neuropeptida Y (NPY), care are un efect mai susținut decât NE316 și este de asemenea un inhibitor puternic al neurotransmisiei vagale eferente. reducerea ratelor de mortalitate. Foarte important, aceste strategii presupun că impulsul simpatic periferic este excesiv la toți pacienții tratați cu insuficiență cardiacă, iar antagonismul său va beneficia toți pacienții. Ambele ipoteze ar trebui puse la îndoială critic.

Fluxul simpatic central poate fi atenuat direct, prin stimularea receptorilor I1 a2 și imidazolinei localizați în VLM rostral folosind fie clonidină, un agonist al receptorului a2 + I1, fie agoniști I1 cum ar fi moxonidina. În mod acut, administrarea intravenoasă a 0,1 mg clonidină a scăzut concentrațiile arteriale de norepinefrină, spillover-ul cardiac de norepinefrină și +dP/dt în ventricul stâng cu 47%, 58% și, respectiv, 15%. concentrațiile plasmatice de norepinefrină cu 47%.320

Din păcate, atât într-un studiu pilot321, cât și într-un studiu de mortalitate la scară largă322, a existat un exces de decese la pacienții cărora li s-a alocat moxonidină. În retrospectivă, acest rezultat se poate referi mai mult la aspectele specifice ale acestor studii clinice, decât la validitatea ipotezei de bază.19 La mulți dintre pacienții recrutați, concentrațiile plasmatice de norepinefrină nu au fost semnificativ crescute, poate din cauza optimizării anterioare a terapiei lor medicale pentru insuficiența cardiacă. Doza de moxonidină selectată pentru studiu poate să fi fost simpatiablativă, reducând fluxul simpatic central rezidual la niveluri insuficiente pentru a susține debitul cardiac sau rezistența periferică în repaus și, spre deosebire de antagoniștii receptorilor B-adrenergici, prevenind creșterile adecvate ale eliberării neurotransmițătorilor ca răspuns la efort sau alți stimuli. Un exces de mortalitate și moarte subită ar fi putut rezulta dintr-o revenire în timpul perioadelor de neaderență. În studiul pilot MOXSE, au existat creșteri de două până la trei ori ale concentrațiilor plasmatice de norepinefrină și creșteri corespunzătoare ale frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și ectopiei ventriculare în timpul retragerii trepte de la terapia activă. fluxul simpatic central. O îngrijorare similară a fost ridicată de un studiu cu bucindolol în insuficiența cardiacă, în care o scădere marcată a concentrației plasmatice de norepinefrină cu tratament a fost însoțită de o creștere a mortalității; deși este descris ca „simpatoliză”, nu poate fi stabilit dacă acest efect s-a datorat scăderii traficului nervos simpatic, scăderii eliberării norepinefrinei sau clearance-ului crescut.323 Este puțin probabil ca această linie de investigație să avanseze decât dacă aceste probleme sunt

rezolvate și o metodă de identificare a pacienților cu activare simpatică reziduală mai fiabilă decât norepinefrina venoasă poate fi implementată în analizele de rutină*, concentrațiile de norepinefrină* cadru clinic.

Abordările viitoare pot aborda specia reactivă a receptorului de oxigen central al angiotensinei II-AT1 - ipoteza simpaticoexcitatorie a insuficienței cardiace prin administrarea de antioxidanți cu acțiune centrală, antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi325, 261-326 sau statine327-329 sau prin stimularea neuregulinei-1/Erbgal pentru a reduce semnalul vagolinic-1/Erbgal. 285 La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, perfuzia de 2,5 mg de vitamina C a mărit modularea reflexă a frecvenţei cardiace vagale cu aproximativ 30%.330 Poate exista un rol pentru agoniştii nicotinici331 sau stimularea nervului vagal332 de a păstra tonusul parasimpatic pe măsură ce insuficienţa cardiacă progresează şi pentru baroreceptorul aferent cronic.

Referinţele 23, 52, 58, 60-62, 324. stimularea nervilor,148 sau pentru noi abordări pentru a atenua sau inversa pierderea densității purtătorilor de norepinefrină și pentru a crește recaptarea acesteia la terminațiile nervoase simpatice cardiace. Transferul de gene adenovirale a dus la recuperarea captării norepinefrinei în ventriculul stâng, o mai mare expresie a adrenoceptorului B și reticulului sarcoplasmatic Ca2+ ATPazei și îmbunătățirea structurii cardiace și a funcției contractile. scurtarea.335

În schimb, dacă evaluarea direcționată identifică afecțiuni coexistente care măresc fluxul adrenergic către inimă și periferie în exces față de cel necesar pentru menținerea stabilității hemodinamice, atunci terapia individualizată astfel încât să atenueze patofiziologia simpaticoexcitatorie specifică pacientului poate fi adăugată la tratamentul convențional specific bolii. Pe lângă atenuarea ischemiei miocardice chirurgical, mecanic sau farmacologic, acest obiectiv poate fi atins prin (1) normalizarea presiunii de umplere cardiacă și ameliorarea congestiei pulmonare cu perfuzie de peptide natriuretice155,336,337 sau ultrafiltrare338, dar fără a induce hipotensiunea sistemică și, prin urmare, creșterea activității reflexive simpapinene și fără a crește activitatea reflexivă a simpapinei. eliberare 336.339.338; (2) condiționare fizică84.340; și (3) abolirea OSA coexistentă cu presiunea pozitivă continuă nocturnă a căilor respiratorii (CPAP).341,342 S-a demonstrat că fiecare dintre aceste intervenții diminuează atât tonusul simpatic, cât și crește modularea tonică sau vagală reflexă a frecvenței cardiace. consecințe-activează atât sistemul nervos simpatic, cât și sistemul renină-angiotensină.

Abordările farmacologice convenționale ale insuficienței cardiace nu au impact asupra OSA. Prin contrast, CPAP nazal nocturn elimină obstrucția căilor aeriene superioare și patru dintre consecințele sale simpatico-excitatoare: apnee, hipoxie, hipercapnie și trezire din somn. La pacienții cu insuficiență cardiacă și apnee obstructivă în somn, CPAP reduce tensiunea arterială nocturnă și frecvența cardiacă (vezi și capitolul 32), 351 și crește modularea baroreflexului arterial a frecvenței cardiace.348 Astfel, efectele simpatoinhibitoare și vagotonice ale CPAP în timpul somnului, singure, pot fi suficiente pentru a beneficia de pacienții cu insuficiență cardiacă concomitentă. În consecință, se

recunoaște tot mai mult importanța identificării și tratării OSA atunci când este prezentă la pacienții cu insuficiență cardiacă.

În plus, la pacienții cu presiune terminală diastolică crescută a VS, studiati în stare de veghe, aplicarea acută a CPAP a crescut volumul stroke352, a crescut puterea spectrală totală, puterea nearmonică, puterea de joasă și înaltă frecvență și raportul dintre puterea mare și totală353 și scăderea norepinefrinei cardiace spillover161. utilizarea CPAP a abolit apneea, a îmbunătățit structura VS și fracția de ejecție,341 a scăzut tensiunea arterială sistolice, ritmul cardiac și MSNA în timpul stării de veghe,341,342 și a redus ectopia ventriculară în timpul somnului. o creștere semnificativă a fracției de ejecție VS în conjuncție cu o reducere a excreției urinare de norepinefrină după 3 luni de tratament CPAP.355 Datele din studii observaționale nerandomizate, care au implicat subiecți AOS fără 356 și cu 204 insuficiență cardiacă sugerează că abolirea apneei prin CPAP poate reduce și rata mortalității.

Într-un studiu randomizat de 3 luni care a implicat pacienți cu insuficiență cardiacă cu CSA, aplicarea nocturnă a CPAP a suprimat

indicele de apnee-hipopnee și a redus norepinefrina urinară nocturnă cu 41%, la valori similare cu cele obținute la pacienții cu insuficiență cardiacă potriviți clinic fără CSA. CPAP a redus, de asemenea, norepinefrina plasmatică în timpul stării de veghe cu 22%.200 Într-un studiu pe termen lung care a implicat 258 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu CSA, CPAP nu a îmbunătățit supraviețuirea fără transplant în general,357 dar această intervenție a redus indicele de apnee-hipopnee doar de la 40 la 20 de evenimente pe oră. Cu toate acestea, într-o analiză a eficacității post-hoc, CPAP a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea fără transplant a acelor pacienți la care indicele de apnee-hipopnee a fost suprimat sub 15 evenimente apneice sau hipopneice pe oră. Pragul necesar pentru recrutarea în procesul CANPAP.187

REZUMAT

În acest capitol am (1) trecut în revistă metodele de evaluare a funcției simpatice și parasimpatice la oamenii conștienți; (2) dovezi rezumate pentru activarea adrenergică și retragerea vagală în insuficiența cardiacă umană și consecințele adverse ale acestor tulburări; și (3) au discutat, în detaliu, mecanismele care stau la baza atât acestor modificări ale controlului circulator neurogen, cât și acțiunile intervențiilor farmacologice și nonfarmacologice curente și emergente pentru această afecțiune. Mai multe concepte cheie ar trebui reaccentuate.

Pacienții cu disfuncție sistolică VS au în comun alterarea modulării vagale a frecvenței cardiace, dar diferă considerabil în amploarea și mecanismele de activare simpatică. Deși punctul de referință pentru fluxul simpatic central este crescut la majoritatea pacienților, într-o minoritate substanțială dintre cei cu valori asimptomatice sau simptomatice ale disfuncției sistolice ale VS pentru concentrațiile plasmatice de norepinefrină, activitatea nervului simpatic muscular și spillover-ul total al norepinefrinei rămân în intervalul descris pentru subiecții de control. Prin urmare, activarea simpatică nu poate fi considerată o

caracteristică definitorie a disfuncției sistolice VS. Multe terapii curente pentru insuficiența cardiacă atenuează impulsul adrenergic și măresc tonusul vagal. Implicația terapeutică a acestor constatări este că este puțin probabil ca pacienții fără dovezi de activare simpatică să beneficieze de antagoniști neuroumorali multipli sau de intervenții simpaticolitice.19-358.

Modificările atât ale influențelor inhibitoare cât și ale excitației asupra fluxului autonom contribuie la aceste tulburări în controlul circulator neurogen. Măsura în care fiecare dintre aceste sisteme de reglementare este afectată sau activată este supusă unor variații interindividuale considerabile. Activarea precoce a impulsului adrenergic la miocardul bolnav pare a fi principalul mecanism care leagă reglarea neuronală alterată a inimii și a circulației cu rezultate adverse.

Dovezile disponibile în prezent la oameni permit cinci concluzii cu privire la reglarea reflexului mecanoreceptor a frecvenței cardiace și a activității sistemului nervos simpatic în insuficiența cardiacă umană din cauza funcției sistolice afectate (vezi Figura 10-7): (1) reglarea reflexului baroreceptor arterial a frecvenței cardiace de către nervul vag este afectată; (2) în contrast, reglarea baroreflexă arterială a activității nervoase simpatice musculare răspunde rapid la modificările tensiunii arteriale diastolice; (3) inhibarea mediată de mecanoreceptori pulmonari a fluxului simpatic este păstrată; și (4) controlul reflex cardiopulmonar al activității nervoase simpatice musculare este tocit. În consecință, fluxul simpatic eferent către mușchiul scheletic nu este suprimat de presiunea crescută de umplere cardiacă. Mai degrabă, (5) presiunile de umplere crescute în insuficiența cardiacă pot crește spillover-ul de norepinefrină cardiacă prin stimularea unui reflex simpaticoexcitator specific cardiac.

Privit din această perspectivă, eterogenitatea și cursul în timp al activării simpatice specifice unui organ și al retragerii parasimpatice pot fi considerate adecvate pentru

Tabelul 16-2 Rezumatul și construcția propusă relaționând cursul de timp și eterogenitatea tulburărilor autonome în insuficiența cardiacă umană cu anomaliile hemodinamice și nonhemodinamice

Anormalitate primară Consecință autonomă

Insuficiență cardiacă acută cu activarea generalizată a sistemului simpatic și pulmonar congestie renină-angiotensină-aldosteron ;

și hipotensiune arterială sevraj parasimpatic

Creșterea cronică a presiunii atriale aferente simpatice cardiace stânga determinând creșterea reflexă a SNA cardiac eferent

Scăderea modulației tonice +/- reflex vagal HR

Scăderea inhibării eliberării NE, mediată de receptorul muscarinic pre-joncțional

Creșterea cronică a reflexului stâng Inhibarea fluxului simpatic către rinichii diastolici terminali ventriculari, mușchii scheletici și alte paturi vasculare de presiune sistemică și volum

Expunerea cronică la Semnalul mediat de Ș cardiac afectat a crescut transducția SNA cardiacă

Creșterea inhibiției pre-joncționale mediată de «^ a eliberării de Ach

Reducerea cronică a Reglării baroreflex arteriale afectate a volumului vascular cerebral și a tensiunii arteriale sistemice

Activarea reflexă simpatică rezultată din reglarea baroreflexă arterială intactă și receptivă a SNA musculară, spillover NE total al corpului, ± spillover NE cardiac, ± spillover NE renal

Congestie pulmonară Scăderea inhibării fluxului simpatic central de către reflexele de întindere pulmonară stimulate de inflația pulmonară

Scăderea aritmiei sinusurilor respiratorii (vagale)

Chemoreceptor și creșterea activării metaboreceptorilor musculari SNA muscular

Scăderea modulației HR vagale tonice și reflexe

Apnee în somn coexistentă Creșterea SNA musculară și scăderea modulării HR vagale în timpul somnului

Creșterea NE plasmatică în timpul zilei

Ach, acetilcolină; HR, ritm cardiac; NE, norepinefrină; SNA, activitatea nervului simpatic.

profile hemodinamice individuale (Tabelul 10-2). Pacienții vor progresa de la insuficiență cardiacă asimptomatică la insuficiență cardiacă în stadiu terminal pe căi diferite și cu rate diferite. În unele cazuri, insulta inițială poate fi o scădere bruscă a debitului cardiac și a tensiunii arteriale, care va activa în mod reflex sistemul nervos simpatic și renină-angiotensină și va scădea tonusul vagal, astfel încât să se obțină o stare de compensare relativă. pentru activarea simpatică mediată hemodinamic. Într-adevăr, prin creșterea ratei de declanșare a mecanoreceptorilor ventriculari, o astfel de remodelare ar putea chiar deprima, în mod reflex, fluxul simpatic către rinichi și mușchiul scheletic, menținând răspunsul renal la influențele natriuretice și rezistența periferică relativ normală. Scăderea rezervei cardiace la astfel de pacienți ar putea fi evidențiată doar de răspunsuri adrenergice sau anormale ale ritmului cardiac la efort sau stres mental.

272 Din această stare compensată, insuficiența cardiacă poate progresa de-a lungul mai multor căi, cu tulburări corespunzătoare ale reglării I neuronale. Dacă presiunea de umplere cardiacă crește inițial, așa cum este necesar pentru a menține volumul sistologic și presiunea arterială sistemică, răspunsul anticipat ar fi activarea reflexului simpatic cardiac159 și o scădere a modulării frecvenței cardiace CH 16

tonic vagal359 fără nicio modificare corespunzătoare a MSNA sau a revărsării totale a norepinefrinei. Orice retragere a tonusului muscarinic își va elibera influența restrictivă asupra norepinefrinei cardiace.283 Acest scenariu ipotetic ar explica creșterea selectivă a deversării norepinefrinei cardiace documentată în disfuncția sistolică simptomatică ușoară până la moderată a VS,15 și pentru corelația pozitivă observată între expunerea la norepinefrina cardiacă și creșterea presiunii pulmonare a capilarului44. eliberarea de norepinefrină ar iniția procesul de reglare descendentă a receptorilor adrenergici sinoatriali și transducția semnalului alterată a receptorilor p1-adrenergici. La unii indivizi, polimorfismele genetice care implică receptorii adrenergici pot accelera acest proces.276 Alterări similare în reglarea autonomă pot apărea în insuficiența cardiacă diastolică, dar această ipoteză nu a fost încă testată oficial.

Pe măsură ce performanța contractilă miocardică se deteriorează, ritmul cardiac va crește prin retragerea vagală mediată de baroreflex arterial și activarea simpatică pentru a menține debitul cardiac. De-a lungul timpului, descărcarea ulterioară a baroreceptorilor arteriali prin scăderea presiunii sistolice sau a pulsului va determina o scădere suplimentară a modulației vagale cardiace, activarea neuroumorală generalizată rezultată din creșterile reflexe ale fluxului simpatic către inimă, rinichi și mușchii scheletici și pierderea modulației spectrale MSNA de frecvență joasă din cauza deficienței neurotransductorului. Îndepărtând efectul inhibitor sau restrictiv al inflației pulmonare asupra fluxului simpatic central - congestia pulmonară - mecanica pulmonară alterată și munca crescută a respirației vor determina o creștere suplimentară a traficului nervos; într-adevăr, acei pacienți cu respirații scurte și superficiale sunt cei care prezintă cele mai mari valori pentru MSNA.165

Creșterile mediate de reflexul baroreceptorului arterial ale fluxului simpatic cardiac sau periferic (ca răspuns la scăderea volumului stroke, inotropiei ventriculare sau tensiunii arteriale) sunt prezente la majoritatea pacienților cu disfuncție sistolică VS, dar intensitatea acestui răspuns va diferi între indivizi, în funcție de amploarea compromisului hemodinamic. Alți stimuli simpaticoexcitatori care acționează pentru a ridica punctul de referință pentru fluxul simpatic central sau eliberarea neurotransmițătorilor peste nivelurile necesare pentru menținerea stabilității hemodinamice, cum ar fi presiunile atriale crescute, coexistența tulburărilor respiratorii legate de somn și activarea chemoreceptorilor sau a metaboreceptorilor musculari vor varia de la pacient la pacient. Inducerea inflamației poate iniția o cascadă suplimentară de catecolamine.360 Fără a caracteriza amploarea acestor câteva mecanisme simpaticoexcitatoare, nu se poate fi sigur că amploarea activării adrenergice la un anumit pacient este cel mai bine gestionată numai cu terapii simpatico-modulare, cum ar fi antagonizolismul P-adrenergic, antagonismul annerergic sau antagonismul annerergic. necesită intervenții suplimentare specifice farmacologice și nonfarmacologice.

DIRECȚII VITORIALE

Terapiile care modulează fluxul simpatic și vagal sau antagonizează acțiunile postjoncționale ale catecolaminelor eliberate neuronal și circulante scad rata mortalității și scad morbiditatea. Dacă există o relație cauzală directă între aceste efecte neuronale ale terapiei și rezultate îmbunătățite și dacă pacienții cu insuficiență cardiacă, dar funcție sistolica păstrată prezintă modificări similare ale funcției simpatice și parasimpatice prin aceste câteva mecanisme mediate de baroreflex și nonbaroreflex sunt două ipoteze importante pentru investigații viitoare.

REFERINȚE

Francis, GS, Goldsmith, SR, Levine, TB și colab. (1984). Axa neuroumorală în insuficiența cardiacă congestivă. Ann Intern Med, 101, 370-377.

Hirsch, AT, Dzau, VJ, & Creager, MA (1987). Funcția baroreceptorului în insuficiența cardiacă congestivă: efect asupra activării neuroumorale și a rezistenței vasculare regionale. Circulaţie, 75, IV-36-IV-48.

Swedberg, K., Eneroth, P., Kjekshus, J., et al. (1990). Hormonii care reglează funcția cardiovasculară la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă și relația lor cu mortalitatea. Grupul de studiu CONSENSUS. Circulaţie, 82, 1730-1736.

Benedict, CR, Johnstone, DE, Weiner, DH și colab. (1994). Relația activării neuroumorale cu variabilele clinice și gradul de disfuncție ventriculară: un raport din registrul studiilor privind disfuncția ventriculară stângă. Anchetatorii SOLVD. J Am Coll Cardiol, 23, 1410-1420.

Cohn, JN, Levine, TB, Olivari, MT, et al. (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311, 819-824.

Kaye, DM, Lefkovits, J., Jennings, GL, et al. (1995). Consecințele adverse ale activității nervoase simpatice înalte în inima umană defectuoasă. J Am Coll Cardiol, 26, 1257-1263.

Nolan, J., Batin, PD, Andrews, R., și colab. (1998). Studiu prospectiv al variabilității ritmului cardiac și al mortalității în insuficiența cardiacă cronică: rezultatele evaluării insuficienței cardiace din Regatul Unit și a evaluării studiului de risc (Marea Britanie). Circulaţie, 98, 1510-1516.

Szabo, BM, van Veldhuisen, DJ, van der Veer, N., et al. (1997). Valoarea prognostică a variabilității frecvenței cardiace în insuficiența cardiacă cronică secundară cardiomiopatiei dilatative idiopatice sau ischemice. Am J Cardiol, 79, 978-980.

La Rovere, MT, Bigger, JT, Marcus, FI, et al. (1998). Sensibilitatea baroreflexă și variabilitatea ritmului cardiac în predicția mortalității cardiace totale după infarctul miocardic. Lancet, 351, 478-484.

Mortara, TA, La Rovere, MT, Pinna, G., et al. (1997). Modularea baroreflexă arterială a frecvenței cardiace în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 96, 3450-3458.

Galinier, M., Pathak, A., Fourcade, J., et al. (2000). Puterea scăzută de frecvenţă scăzută a variabilității ritmului cardiac ca un predictor independent al morţii subite în insuficiența cardiacă cronică. Eur Heart J, 21, 475-482.

Ponikowski, P., Anker, SD, Chua, TP și colab. (1997). Variabilitatea deprimată a frecvenței cardiace ca predictor independent al decesului în insuficiența cardiacă congestivă cronică este secundară ischemiei sau cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 79, 1645-1650.

Francis, GS, Benedict, DE, Johnstone, DE, și colab. (1990). Comparația activării neuroendocrine la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă cu și fără insuficiență cardiacă congestivă. Un substudiu al studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD). Circulaţie, 82, 1724-1729.

Notarius, CF, Atchison, DJ și Floras, JS (2001). Impactul insuficienței cardiace și al capacității de efort asupra răspunsului simpatic la exercițiul cu mâner. Am J Physiol, 280, H969-H976.

Rundqvist, B., Elam, M., Bergman-Sverrisdottir, Y., et al. (1997). Creșterea impulsului adrenergic cardiac precede activarea simpatică generalizată în insuficiența cardiacă umană. Circulation, 95, 169-175.

Viquerat, CE, Daly, P., Swedberg, K., et al. (1985). Nivelurile endogene de catecolamine în insuficiența cardiacă cronică. Am J Med, 78, 455-460.

Floras, JS (1993). Aspecte clinice ale activării simpatice și ale retragerii parasimpatice în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 22, 72A-84A.

Floras, JS (2001). Controlul baroreceptorului arterial și reflexul cardiopulmonar al fluxului simpatic în insuficiența cardiacă umană. Ann NY Acad Sci, 940, 500-513.

Floras, JS (2002). Sistemul nervos „nesimpatic" al insuficienței cardiace. Circulation, 105, 1753-1755.

Zile, MR, Gaasch, WH, Carroll, JD și colab. (2001). Insuficiență cardiacă cu o fracție de ejecție normală: este necesară măsurarea funcției diastolice pentru a face diagnosticul de insuficiență cardiacă diastolică? Circulation, 104, 779-782.

Folkow, B., DiBona, GF, Hjemdahl, P., și colab. (1983). Măsurătorile concentrațiilor plasmatice de norepinefrină în hipertensiunea primară umană: un cuvânt de precauție cu privire la aplicabilitatea lor pentru evaluarea contribuțiilor neurogenice. Hipertensiune arterială, 5, 399-403.

Floras, JS, Jones, JV, Hassan, MO și colab. (1986). Eșecul norepinefrinei plasmatice de a reflecta constant activitatea simpatică la om. Hipertensiune arterială, 8, 641-649.

Esler, M., Jennings, G., Korner, P., şi colab. (1988). Evaluarea activității sistemului nervos simpatic uman din măsurători ale turnover-ului norepinefrinei. Hipertensiune arterială, 11, 3-20.

Goldstein, DS, Zimlichman, R., Stull, R., et al. (1986). Estimarea concentrațiilor intrasinaptice de norepinefrină la om. Hipertensiune arterială, 8, 471-475.

Newton, GE și Parker, JD (1996). Răspunsurile simpatice cardiace la vasodilatația acută: funcție ventriculară normală versus insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 94, 3161-3167.

Brunner-La Rocca, HP, Esler, MD, Jennings, GL și colab. (2001). Efectul activității nervoase simpatice cardiace asupra modului de deces în insuficiența cardiacă congestivă. Eur Heart J, 22, 1069-1071.

Eisenhofer, G., Esler, MD, Meredith, IT, et al. (1992). Funcția nervoasă simpatică în inima umană, evaluată prin revărsări cardiace de dihidroxifenilglicol și norepinefrină. Tiraj, 85, 1775-1785.

Wallin, BG, & Fagius, J. (1988). Activitatea neuronală simpatică periferică la oamenii conștienți. Ann Rev Physiol, 50, 565-576.

Macefield, VA, Rundqvist, B., Sverrisdottir, YB, et al. (1999). Proprietățile de aprindere ale neuronilor vasoconstrictori ai unui singur mușchi în simpatia excitației asociate cu insuficiența cardiacă congestivă. Tiraj, 100, 1708-1713.

Sanders, JS și Ferguson, DW (1989). Presiunea diastolică determină răspunsurile autonome la perturbațiile de presiune la oameni. J Appl Physiol, 66, 800-807.

Floras, JS (1990). Efectele simpatoinhibitoare ale factorului natriuretic atrial la oamenii normali. Tiraj, 81, 1860-1873.

Mark, AL, Victor, RG, Nerhed, C., și colab. (1985). Studii microneurografice ale mecanismelor răspunsurilor nervoase simpatice la exercițiul static la om. Circ Res, 57, 461-469.

Somers, VK, Mark, AL, Zavala, DC și colab. (1989). Efecte contrastante ale hipoxiei și hipercapniei asupra ventilației și activității simpatice la om. J Appl Physiol, 67, 2101-2106.

Narkiewicz, K. și Somers, VK (1997). Sistemul nervos simpatic și apneea obstructivă de somn: implicații pentru hipertensiune arterială. J Hypertens, 15, 1613-1619.

Seals, DR, Suwarno, NO, Joyner, MJ și colab. (1993). Modularea respiratorie a activității nervoase simpatice musculare la oamenii intacți și denervați cu plămâni. Circ Res, 72, 440-454.

Grassi, G., Bolla, G., Quart-Trevano, F., et al. (2008). Activarea simpatică în insuficiența cardiacă congestivă: reproductibilitatea markerilor neuroadrenergici. Eur J Heart Fail, 10, 1186-1191.

Wallin, BG, Thompson, JM, Jennings, GL și colab. (1996). Deversarea renală a noradrenalinei se corelează cu activitatea simpatică musculară la om. J Physiol, 491 (pt 3), 881-887.

Wallin, BG, Esler, MD, Dorward, P., și colab. (1992). Măsurătorile simultane ale deversării norepinefrinei cardiace și ale fluxului simpatic către mușchiul scheletic. J Physiol, 453, 59-67.

Parati, G., Di Rienzo, M., & Mancia, G. (2000). Cum se măsoară sensibilitatea baroreflexă: de la laboratorul cardiovascular la viața de zi cu zi. J Hypertens, 19, 157-161.

Casadei, B., & Paterson, DJ (2000). Ar trebui să folosim în continuare nitrovasodilatatoare pentru a testa sensibilitatea baroreflexă? JHypertens, 18, 3-6.

Mark, AL, & Mancia, G. (1983). Baroreflexe cardiopulmonare la om. În JT Shepherd & FM Abboud (Eds.), Manual de fiziologie, secțiunea 2: sistemul cardiovascular, voi. III: circulația periferică și fluxul sanguin al organelor, partea II. Bethesda, MD: Societatea Americană de Fiziologie.

Sopher, SM, Smith, ML, Eckberg, DW și colab. (1990). Fiziopatologia autonomă în insuficiența cardiacă: baroreceptor carotidian-reflexe cardiace. Am J Physiol, 259, H689-H696.

Parlow, J., Viale, JP, Annat, G., și colab. (1995). Baroreflex cardiac spontan la om. Comparație cu răspunsurile induse de medicamente. Hipertensiune arterială, 25, 1058-1068.

Persson, PB, Di Rienzo, M., Castiglioni, P., et al. (2001). Tehnici din domeniul timp versus frecvență pentru evaluarea sensibilității baroreflex. J Hypertens, 19, 1699-1705.

Kornet, L., Hocks, AP, Janssen, BJ, et al. (2002). Variațiile diametrului carotidian ca instrument non-invaziv pentru a examina sensibilitatea baroreceptorilor cardiaci. J Hypertens, 20, 1165-1173.

Grassi, G., Seravalle, G., Cattaneo, BM, et al. (1995). Activarea simpatică și pierderea controlului simpatic reflex în insuficiența cardiacă congestivă ușoară. Circulation, 92, 3206-3211.

Imaizumi, T., Sugimachi, M., Harasawa, Y., et al. (1993). Contribuția mecanicii peretelui la proprietățile dinamice ale baroreceptorului aortic. Am J Physiol, 264, H872-H880.

Bath, E., Lindblad, LE, & Wallin, GB (1981). Efectele aspirației dinamice și statice ale gâtului asupra activității simpatice a nervilor musculari, ritmului cardiac și tensiunii arteriale la om. J Physiol, 311, 551-564.

Ando, S., Dajani, HR, Senn, BL și colab. (1997). Alternanți simpatici. Dovezi pentru controlul baroreflex arterial al activității nervoase simpatice musculare în insuficiența cardiacă congestivă. Circulation, 95, 316-319.

Floras, JS, Hassan, MO, Jones, JV, et al. (1988). Factorii care influențează tensiunea arterială și variabilitatea ritmului cardiac la oamenii hipertensivi. Hipertensiune arterială, 11, 273-281.

Grupul de lucru al Societății Europene de Cardiologie și al Societății Nord-Americane de Pacing și Electrofiziologie. (1996). Variabilitatea ritmului cardiac: standarde de măsurare piacu. Circulation, 93, 1043-1065.

Malliani, A., Pagani, M., Lombardi, F., et al. (1991). Reglarea neuronală cardiovasculară explorată în domeniul frecvenței. Tiraj, 84, 482-492.

Pagani, M., & Malliani, A. (1994). Analiza spectrală de putere a variabilității ritmului cardiac pentru a evalua modificările echilibrului simpatovagal în timpul înclinării ortostatice gradate. Tiraj, 90, 1826-1831.

Pomeranz, B., Macaulay, RJB, Caudill, MA, et al. (1985). Evaluarea funcției autonome la om prin analiza spectrală a frecvenței cardiace. Am J Physiol, 248, H151-H153.

Yamamoto, Y., & Hughson, RL (1991). Analiza spectrală cu granulație grosieră: nouă metodă pentru studierea variabilității ritmului cardiac. J Appl Physiol, 71, 1143-1150.

Goldberger, AL (1990). Electrodinamica fractală a bătăilor inimii. Ann NY Acad Sci, 591, 402-409.

Butler, GC, Yamamoto, Y., Xing, HC, et al. (1993). Variabilitatea ritmului cardiac și dimensiunea fractală în timpul provocărilor ortostatice. J Appl Physiol, 75, 2602-2612.

Notarius, CF și Floras, JS (2001). Limitări ale utilizării analizei spectrale a variabilității ritmului cardiac pentru estimarea activității simpatice cardiace în insuficiența cardiacă. Europace, 3, 29-38.

Scalvini, S., Volterrani, M., & Zanelli, E. (1998). Este variabilitatea frecvenței cardiace o metodă fiabilă pentru a evalua modulația autonomă în disfuncția ventriculară stângă și insuficiența cardiacă? Evaluarea modulației autonome cu variabilitatea ritmului cardiac. Int J Cardiol, 67, 9-17.

Eckberg, DL (1997). Echilibrul simpaticovagal: o evaluare critică. Circulation, 96, 3224-3232.

Pagani, M., Lombardi, F., & Malliani, A. (1993). Variabilitatea ritmului cardiac: dezacord asupra markerilor activităților simpatice și parasimpatice. J Am Coll Cardiol, 22, 951-953.

Floras, JS, Butler, GC, Ando, SI, et al. (2001). Efectele spectrale ale nervului simpatic diferențial și ale ritmului cardiac al presiunii negative a corpului inferior nehipotensive. Am J Physiol 281, R468-R475.

Mortara, TA, La Rovere, MT, Signorini, MG, et al. (1994). Poate analiza spectrală de putere a variabilității ritmului cardiac să identifice un subgrup cu risc ridicat de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă cu activare simpatică excesivă? Un studiu pilot înainte și după transplantul de inimă. Br Heart J, 71, 422-430.

Rimoldi, O., Pierini, S., Ferrari, A., et al. (1990). Analiza oscilațiilor pe termen scurt ale RR și presiunii arteriale la câinii conștienți. Am J Physiol, 258, H967-H976.

Nakamura, Y., Yamamoto, Y., & Muraoka, I. (1993). Controlul autonom al ritmului cardiac în timpul exercițiului fizic și dimensiunea fractală a variabilității ritmului cardiac. J Appl Physiol, 74, 875-881.

Miyajima, E., Sawada, R., Shigemasa, T., et al. (1997). Raportul LF/HF ca indice al activității nervoase simpatice la om. Hipertensiune arterială, 29, 908.

Butler, GC, Yamamoto, Y. și Hughson, RL (1994). Variabilitatea ritmului cardiac pentru a monitoriza activitatea sistemului nervos autonom în timpul stresului ortostatic. J Clin Pharmacol, 34, 558-562.

Saul, JP, Berger, RD, Albrecht, P., et al. (1991). Analiza funcției de transfer a circulației: perspective unice asupra reglării cardiovasculare. Am J Physiol, 261, H1231-H1245.

Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, FA, et al. (1981). Analiza spectrului de putere a fluctuației ritmului cardiac: o sondă cantitativă a controlului cardiovascular bătăi la bătăi. Science, 213, 220-222.

Kingwell, BA, Thompson, JM, Kaye, DM, et al. (1994). Analiza spectrală a frecvenței cardiace, deversările de norepinefrină cardiacă și activitatea nervilor simpatici musculari în timpul activării și eșecului nervos simpatic uman. Circulație, 90, 234-240.

Pagani, M., Montano, N., Porta, A., et al. (1997). Relația dintre componentele spectrale ale variabilităților cardiovasculare și măsurile directe ale activității nervoase simpatice musculare la om. Circulation, 95, 1441-1448.

Ando, S., Dajani, HR și Floras, JS (1997). Caracteristicile domeniului de frecvență ale activității nervoase simpatice musculare la insuficiența cardiacă și la oamenii sănătoși. Am J Physiol, 273, R205-R212.

Pitzalis, MV, Mastropasqua, F., Passantino, A., et al. (1998). Comparație între indicii neinvazivi ai sensibilității baroreceptorilor și metoda fenilefrinei la pacienții cu infarct miocardic. Circulation, 97, 1362-1367.

Hasking, GJ, Esler, MD, Jennings, GL și colab. (1986). Revarsarea norepinefrinei în plasmă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: dovezi ale creșterii activității nervoase simpatice globale și cardiorenale. Circulation, 73, 615-621.

Ramchandra, R., Hood, SG, Denton, DA, et al. (2009). Baza pentru activarea preferențială a activității nervoase simpatice cardiace în insuficiența cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 106, 924-928.

Kaye, DM, Lefkovits, J., Cox, H., și colab. (1995). Cinetica regională a epinefrinei în insuficiența cardiacă umană: dovezi pentru eliberarea extrasuprarenală, nonneurală. Am J Physiol, 269, H182-H188.

Esler, M., Eisenhofer, G., Chin, J., și colab. (1991). Adrenalina este eliberată de nervii simpatici la om? Clin Auton Res, 1, 103-108.

Floras, JS, Aylward, PE, Victor, RG și colab. (1988). Epinefrina facilitează vasoconstricția neurogenă la om. J Clin Invest, 81, 1265-1274.

Leimbach, WN, Wallin, BG, Victor, RG și colab. (1986). Dovezi directe din înregistrările intraneurale pentru creșterea fluxului simpatic central la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 73, 913-919.

Hara, K., & Floras, JS (1996). Efecte secundare ale exercițiului asupra hemodinamicii și activității nervoase simpatice musculare la pacienții tineri cu cardiomiopatie dilatativă. Inima, 75, 602-608.

Elam, M. și Macefield, V. (2001). Arderea multiplă a neuronilor vasoconstrictori ai unui singur mușchi în timpul disritmiilor cardiace în insuficiența cardiacă umană. J Appl Physiol, 91, 717-724.

Middlekauff, HR, Hamilton, MA, Stevenson, LW și colab. (1994). Controlul independent al activității nervoase simpatice cutanate și musculare la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tiraj, 90, 1794-1798.

Notarius, CF, Ando, S., Rongen, GA, et al. (1999). Activitatea nervilor simpatici musculari în repaus și absorbția maximă de oxigen la insuficiența cardiacă și la subiecții normali. Eur Heart J, 20, 880-887.

Roveda, F., Middlekauff, HR, Rondon, MU, et al. (2003). Efectele antrenamentului fizic asupra activării neuronale simpatice în insuficiența cardiacă avansată: un studiu controlat randomizat. J Am Coll Cardiol, 42, 854-860.

Spaak, J., Egri, ZJ, Kubo, T., și colab. (2005). Activitatea nervilor simpatici musculari în timpul stării de veghe la pacienții cu insuficiență cardiacă cu și fără apnee în somn. Hipertensiune arterială, 46, 1327-1332.

van de Borne, P., Montano, N., Pagani, M., et al. (1997). Absența variabilității de frecvență scăzută a activității nervoase simpatice în insuficiența cardiacă severă. Circulation, 95, 1449-1454.

Eckberg, DL, Drabinsky, M., & Braunwald, E. (1971). Controlul parasimpatic cardiac defectuos la pacienții cu boli de inimă. N Engl J Med, 285, 877-883.

Ferguson, DW, Berg, WJ, Roach, PJ și colab. (1992). Efectele insuficienței cardiace asupra controlului baroreflex al activității neuronale simpatice. Am J Cardiol, 69, 523-531.

La Rovere, MT, Pinna, GD, Maestri, R., et al. (2009). Implicațiile prognostice ale sensibilității baroreflex la pacienții cu insuficiență cardiacă în era beta-blocante. J Am Coll Cardiol, 53, 193-199.

Porter, TR, Eckberg, DL, Fritsch, JM, et al. (1990). Fiziopatologia autonomă la pacienții cu insuficiență cardiacă. Interrelații simpatico-colinergice. J Clin Invest, 85, 1362-1371.

Saul, JP, Arai, Y., Berger, RD, et al. (1988). Evaluarea reglării autonome în insuficiența cardiacă congestivă cronică prin analiza spectrală a frecvenței cardiace. Am J Cardiol, 61, 1292-1299.

Binkley, PF, Nunziata, E., Haas, GJ, et al. (1991). Sevrajul parasimpatic este o componentă integrală a dezechilibrului autonom în insuficiența cardiacă congestivă: demonstrație la subiecți umani și verificare într-un model canin ritmat de insuficiență ventriculară. J Am Coll Cardiol, 18, 464-472.

Van Hoogenhuyze, DV, Weinstein, N., Martin, GJ, et al. (1991). Reproductibilitatea și relația cu frecvența cardiacă medie a variabilității frecvenței cardiace la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 68, 1668-1676.

Amorim, DS, Dargie, HJ, Heer, K., și colab. (1981). Există afectare autonomă în insuficiența cardiacă congestivă (dilatată)? Lancet, 1, 525-527.

Nousiainen, T., Vanninen, E., Jantunen, E., şi colab. (2001). Modificări neuroendocrine în timpul creșterii disfuncției ventriculare stângi induse de doxorubicină la pacienții adulți cu limfom. Clin Sci, 101, 601-607.

Notarius, CF, Butler, GC, Ando, S., et al. (1999). Disocierea dintre estimările microneurografice și ale variabilității frecvenței cardiace ale tonusului simpatic la subiecții normali și cu insuficiență cardiacă. Clin Sci, 96, 557-565.

Butler, GC, Ando, SI și Floras, JS (1997). Componenta fractală a variabilității ritmului cardiac și a tensiunii arteriale sistolice în insuficiența cardiacă congestivă. Clin Sci, 92, 543-550.

Guzzetti, S., Cogliati, C., Turiel, M., et al. (1995). Predominanță simpatică urmată de denervare funcțională în progresia insuficienței cardiace cronice. Eur Heart J, 16, 1100-1107.

Malik, M., & Camm, J. (1993). Componentele variabilității ritmului cardiac — ce înseamnă ele cu adevărat și ce măsurăm cu adevărat. Am J Cardiol, 72, 821-822.

Casadei, B., Cochrane, S., Johnston, J., et al. (1995). Capcane în interpretarea analizei spectrale a variabilității ritmului cardiac în timpul exercițiilor fizice la om. Acta Physiol Scand, 153, 125-131.

Piepoli, M., Adamopoulos, S., Bernardi, L., et al. (1995). Stimulările simpatice prin teste de efort-stres și prin perfuzie de dobutamina induc modificări similare ale variabilității ritmului cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Clin Sci, 89, 155-164.

Benedict, CR, Weiner, DH, Johnson, DE și colab. (1993). Răspunsuri neurohormonale comparative la pacienții cu funcție ventriculară stângă conservată și afectată. Rezultatele studiilor registrului de disfuncție ventriculară stângă (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 22, 146A-153A.

Kitzman, DW, Little, WC, Brubaker, PH și colab. (2002). Caracterizarea fiziopatologică a insuficienței cardiace diastolice izolate în comparație cu insuficiența cardiacă sistolice. JAMA, 288, 2144-2150.

Hogg, K. și McMurray, J. (2005). Căi neuroumorale în insuficiența cardiacă cu funcție sistolica păstrată. Prog Cardiovasc Dis, 47, 357-366.

Arora, R., Krummerman, A., Vijayaraman, P., et al. (2004). Variabilitatea ritmului cardiac și insuficiența cardiacă diastolică. Pacing Clin Electrophysiol, 27, 299-303.

Grassi, G., Seravalle, G., Quarti-Trevano, F., et al. (2009). Controlul cardiovascular simpatic și baroreflex în disfuncția ventriculară stângă legată de hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 53, 205-209.

Gandhi, SK, Powers, JC și Nomeir, AM (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. N Engl J Med, 344, 17-22.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., și colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Akiyama-uchida, Y., Ashizawa, N., Ohtsuru, A., et al. (2002). Noradrenalina intensifică fibroza mediată de TGF-beta în fibroblastele cardiace. Hipertensiune arterială, 40, 148-154.

Colucci, WS, Ribeiro, JP, Rocco, MB și colab. (1989). Răspunsul cronotrop afectat la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: rolul desensibilizării beta-adrenergice postsinaptice. Circulation, 80, 314-323.

Dash, R., Kadambi, VJ, Schmidt, AG, et al. (2001). Interacțiunile dintre fosfolamban și impulsul beta-adrenergic pot duce la cardiomiopatie și mortalitate precoce. Circulation, 103, 889-896.

Lefkowitz, RJ, Rockman, HA și Koch, WJ (2000). Catecolamine, receptori cardiaci beta-adrenergici și insuficiență cardiacă. Circulaţie, 101, 1634-1637.

Fowler, MB, Laser, JA, Hopkins, GL și colab. (1986). Evaluarea căii receptorilor beta-adrenergici în inima umană intactă: reglarea progresivă a receptorilor și subsensibilitatea la răspunsul agonist. Circulation, 74, 1290-1302.

Marks, AR, Reiken, S. și Marx, SO (2002). Progresia insuficienței cardiace. Este protein kinaza o hiperfosforilare a receptorului de rianodină un factor contributiv? Circulation, 105, 272-275.

Murray, DR, Prabhu, SD și Chandrasekar, B. (2000). Stimularea cronică beta-adrenergică induce expresia citokinelor proinflamatorii miocardice. Circulation, 101, 2338-2341.

Givertz, MM, Sawyer, DB și Colucci, WS (2001). Antioxidanţii și contractilitatea miocardică luminând „partea întunecată" a activării receptorilor beta-adrenergici? Circulation, 103, 782-783.

Daly, PA și Sole, MJ (1990). Catecolaminele miocardice și fiziopatologia insuficienței cardiace. Tiraj, 82, 35-43.

Olshansky, B., Sabbah, HN, Hauptman, PJ și colab. (2008). Sistemul nervos parasimpatic și insuficiența cardiacă: fiziopatologie și potențiale implicații pentru terapie. Circulation, 118, 863-871.

DiBona, GF (1991). Controlul neuronal simpatic al rinichilor în hipertensiune arterială. Hipertensiune arterială, 19, I-28.

Morali, GA, Floras, JS, Legault, L., et al. (1991). Activitatea nervului simpatic muscular și răspunsul renal la factorul natriuretic atrial în timpul dezvoltării ascitei hepatice. Am J Med, 91, 383-392.

Cohen-Solal, A., Logeart, D., Dahan, M., et al. (1999). Răspunsurile cardiace și periferice la exerciții fizice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Heart J, 20, 931-945.

Wagoner, LE, Craft, LL, Singh, B., et al. (2000). Polimorfismele receptorului beta(2)-adrenergic determină capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circ Res, 86, 834-840.

Shoemaker, JK, Kunselman, AR, Silber, DH și colab. (1998). Răspunsul presor la efort menținut în insuficiența cardiacă. J Appl Physiol, 85, 1793-1799.

Shoemaker, JK, Naylor, HL, Hogeman, CS și colab. (1999). Dinamica fluxului sanguin în insuficiența cardiacă. Tiraj, 99, 3002-3008.

Notarius, CF, Azevedo, ER, Parker, JD, et al. (2001). Consumul maxim de oxigen nu este determinat de spillover-ul cardiac de norepinefrină în insuficiența cardiacă. Eur Heart J, 23, 800-805.

Benedict, CR, Shelton, B., Johnstone, DE, și colab. (1996). Semnificația prognostică a norepinefrinei plasmatice la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică. Anchetatorii SOLVD. Tiraj, 94, 690-697.

Zugck, C., Haunstetter, A., Kruger, C., et al. (2002). Impactul tratamentului cu beta-blocante asupra valorii prognotice a predictorilor de risc utilizați în prezent în insuficiența cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 39, 1615-1622.

Barretto, AC, Santos, AC, Munhoz, R., et al. (2009). Creșterea activității nervoase simpatice musculare prezice mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă. Int J Cardiol 135, 302-307.

Meredith, IT, Broughton, A., Jennings, GL, et al. (1991). Dovada unei creșteri selective a activității simpatice cardiace la pacienții cu aritmii ventriculare susținute. N Engl J Med, 325, 618-624.

Eisenhofer, G., Friberg, P., Rundqvist, B., et al. (1996). Funcția nervului simpatic cardiac în insuficiența cardiacă congestivă. Circulaţie, 93, 1667-1676.

Merlet, P., Benvenuti, C., Moyse, D., et al. (1999). Valoarea prognostică a imagistică MIBG în cardiomiopatia dilatată idiopatică. J Nucl Med, 40, 917-923.

Tamaki, S., Yamada, T., Okuyama, Y., și colab. (2009). Imagistica metaiodobenzilguanidină cu iod-123 cardiac prezice moartea subită cardiacă independent de fracția de ejecție a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică ventriculară stângă: rezultate dintr-un studiu comparativ cu electrocardiograma medie a semnalului, variabilitatea frecvenței cardiace și dispersia QT. J Am Coll Cardiol, 53, 426-435.

Bigger, JT, Steinman, RC, Rolnitzky, LM și colab. (1996). Comportamentul legii puterii a variabilității intervalului RR la persoanele sănătoase de vârstă mijlocie, la pacienții cu infarct miocardic acut recent și la pacienții cu transplant de inimă. Circulation, 93, 2142-2151.

Wang, W., Chen, JS, & Zucker, IH (1990). Sensibilitatea baroreceptorilor sinusului carotidian în insuficiența cardiacă experimentală. Tiraj, 81, 1959-1966.

Dibner Dunlap, ME și Thames, MD (1989). Controlul baroreflex al activității nervului simpatic renal este păstrat în insuficiența cardiacă în ciuda sensibilității reduse a baroreceptorilor arteriali. Circ Res, 65, 1526-1535.

DiBona, GF și Sawin, LL (1994). Reglarea reflexă a activității nervoase renale în insuficiența cardiacă. Am J Physiol, 266, R27-R39.

Zucker, JH, Wang, W., Brande, M., și colab. (1995). Reglarea neuronală a activității nervoase simpatice în insuficiența cardiacă. Prog Cardiovasc Dis, 37, 397-414.

Bibevski, S., & Dunlap, ME (1999). Mecanismele ganglionare contribuie la diminuarea controlului vagal în insuficiența cardiacă. Circulation, 99, 2958-2963.

Newton, GE, Parker, AB, Landzberg, JS, et al. (1996). Modularea receptorului muscarinici a funcției stimulate bazale și beta-adrenergice a ventriculului stâng uman defect. J Clin Invest, 98, 2756-2763.

Dunlap, ME, Bibevski, S., Rosenberry, TL, et al. (2003). Mecanisme de control vagal alterat în insuficiența cardiacă: influența receptorilor muscarinici și a activității acetilcolinesterazei. Am J Physiol, 285, H1632-H1640.

Bristol, MR (1993). Modificări ale receptorilor miocardici și vasculari în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 22, 61A-71A.

Brandle, M., Patel, KP, Wang, W., și colab. (1996). Răspunsuri hemodinamice și norepinefrină la insuficiența cardiacă indusă de stimulare la câinii conștienți denervați de sinoaortă. J Appl Physiol, 81, 1855-1862.

Ferguson, DW, Berg, WJ și Sanders, JS (1990). Corelații clinice și hemodinamice ale activității nervoase simpatice la oameni normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă: dovezi din înregistrările microneurografice directe. J Am Coll Cardiol, 16, 1125-1134.

Kaye, DM, Lambert, GW, Lefkovits, J., et al. (1994). Dovezi neurochimice ale activării simpatice cardiace și ale creșterii turnover-ului norepinefrinei în sistemul nervos central în insuficiența cardiacă congestivă severă. J Am Coll Cardiol, 23, 570-578.

Dibner-Dunlap, ME, Smith, ML, Kinugawa, T., et al. (1996). Enalaprilatul mărește controlul baroreflex arterial și cardiopulmonar al activității nervoase simpatice la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 27, 358-364.

Dibner-Dunlap, ME (1992). Controlul baroreflex arterial sau cardiopulmonar al activității nervoase simpatice în insuficiența cardiacă? Am J Cardiol, 70, 1640-1642.

Grassi, G., Seravalle, G., Bertinieri, G., et al. (2002). Răspunsul simpatic la bătăile extrasistolice ventriculare în hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă. Hipertensiune arterială, 39, 886-891.

Zucker, IH, Hackley, JF, Cornish, KG și colab. (2007). Activarea cronică a baroreceptorilor îmbunătățește supraviețuirea la câinii cu insuficiență cardiacă indusă de stimulare. Hipertensiune arterială, 50, 904-910.

Watson, AM, Hood, SG, Ramchandra, R., și colab. (2007). Creșterea activității nervoase simpatice cardiace în insuficiența cardiacă nu se datorează desensibilizării baroreflexului arterial. Am J Physiol, 293, H798-H804.

Al-Hesayen, A. și Parker, JD (2004). Deteriorarea controlului baroreceptor al activității simpatice renale în insuficiența cardiacă cronică umană. Circulation, 109, 2862-2865.

Petersson, M., Friberg, P., Lambert, G., și colab. (2005). Scăderea activității simpatice renale ca răspuns la descărcarea cardiacă cu nitroglicerină la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eur J Heart Fail, 7, 1003-1010.

Middlekauff, HR, Nitzsche, EU, Hamilton, MA, et al. (1995). Dovezi pentru menținerea controlului baroreflex cardiopulmonar al fluxului sanguin cortical renal la oamenii cu insuficiență cardiacă avansată. Un studiu de tomografie cu emisie de pozitroni. Circulation, 92, 395-401.

Ferguson, DW, Thames, MD și Mark, AL (1983). Efectele propranololului asupra răspunsurilor vasculare reflexe la stresul ortostatic la om: rolul baroreceptorilor ventriculari. Circulation, 67, 802-807.

Atherton, JJ, Moore, TD, Lele, SS și colab. (1997). Interacțiunea ventriculară diastolică în insuficiența cardiacă cronică. Lancet, 349, 1720-1724.

Azevedo, ER, Newton, GE, Floras, JS, et al. (2000). Reducerea presiunii de umplere cardiacă scade spillover-ul de norepinefrină cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Tiraj, 101, 2053-2059.

Wang, W. și Zucker, IH (1996). Reflexul aferent simpatic cardiac la câinii cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Physiol, 271, R751-R756.

Wang, W., Schultz, HD, & Ma, R. (1999). Sensibilitatea aferentă simpatică cardiacă este sporită în insuficiența cardiacă. Am J Physiol, 277, H812-H817.

Wang, W., Schultz, HD și Ma, R. (2001). Expansiunea de volum potențează reflexul aferent simpatic cardiac la câini. Am J Physiol, 280, H576-H581.

Malliani, A., & Montano, N. (2002). Rolul excitator emergent al aferentelor simpatice cardiovasculare în condiții fiziopatologice. Hipertensiune arterială, 39, 63-68.

Kaye, DM, Jennings, GL, Dart, AM și colab. (1998). Efectul diferențial al descarcării acute a baroreceptorilor asupra tonusului simpatic cardiac și sistemic în insuficiența cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 31, 583-587.

Kaye, DM, Mansfield, D., Aggarwal, A., et al. (2001). Efectele acute ale presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra tonusului simpatic cardiac în insuficiența cardiacă congestivă. Circulation, 103, 2336-2338.

Volpe, M., Tritto, C., De Luca, N., et al. (1991). Eșecul factorului natriuretic atrial de a crește cu sarcina salină la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și insuficiență cardiacă ușoară. J Clin Invest, 88, 1481-1489.

Narkiewicz, K., van de Borne, P., Montano, N., et al. (2006). Fluxul nervos simpatic și sensibilitatea chemoreflex sunt legate de rata respirației spontane la bărbații normali. Hipertensiune arterială, 47, 51-55.

Goso, Y., Asanoi, H., Ishise, H., et al. (2001). Modularea respiratorie a activității nervoase simpatice musculare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 104, 418-423.

Naughton, MT, Floras, JS, Rahman, MA, și colab. (1998). Corelații respiratorii ale activității nervoase simpatice musculare în insuficiența cardiacă. Clin Sci, 95, 277-285.

Kappagoda, CT, & Ravi, K. (2006). Receptorii care se adaptează rapid din căile respiratorii ale mamiferelor și răspunsurile lor la modificările volumului lichidului extravascular. Exp Physiol, 91, 647-654.

Schultz, HD, Li, YL și Ding, Y. (2007). Chemoreceptori arteriali și activitatea nervului simpatic: implicații pentru hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă. Hipertensiune arterială, 50, 6-13.

Xie, A., Skatrud, JB, Puleo, DS, et al. (2001). Expunerea la hipoxie produce o activare simpatică de lungă durată la om. J Appl Physiol, 91, 1551-1562.

Ponikowski, PP, Chua, TP, Anker, SD și colab. (2001). Hipersensibilitate la chemoreceptori periferici: un semn de rău augur la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 104, 544-549.

Giannoni, A., Emdin, M., Poletti, R., et al. (2008). Semnificația clinică a chimiosensibilității în insuficiența cardiacă cronică: influența asupra tulburării neurohormonale, respirația Cheyne-Stokes și aritmiile. Clin Sci, 114, 489-497.

van de Borne, P., Oren, R., Anderson, EA, et al. (1996). Activarea chemoreflex tonic nu contribuie la creșterea activității nervoase simpatice musculare în insuficiența cardiacă. Circulation, 94, 1325-1328.

Andreas, S., Binggeli, C., Mohacsi, P., et al. (2003). Oxigenul nazal și activitatea nervilor simpatici musculari în insuficiența cardiacă. Cufăr, 123, 322-325.

Di Vanna, A., Braga, AM, Laterza, MC, et al. (2007). Vasodilatația musculară tocită în timpul stimulării chemoreceptorilor la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am J Physiol, 293, H846-H852.

Stickland, MK, Miller, JD, Smith, CA, și colab. (2007). Modularea chemoreceptorilor carotidieni a distribuției regionale a fluxului sanguin în timpul exercițiilor fizice în sănătate și insuficiență cardiacă cronică. Circ Res, 100, 1371-1378.

Chua, TP, Clark, AL, Amadi, AA și colab. (1996). Relația dintre chimiosensibilitate și răspunsul ventilator la efort în insuficiența cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 27, 650-657.

Chua, TP, Ponikowski, P., Webb-Peploe, K., et al. (1997). Caracteristicile clinice ale pacienților cu insuficiență cardiacă cronică cu chemoreflex periferic augmentat. Eur Heart J, 18, 480-486.

Ponikowski, P., Chua, TP, Piepoli, M., și colab. (1997). Dependența de chemoreceptori a ritmurilor de frecvență foarte joasă în insuficiența cardiacă avansată. Am J Physiol, 272, H438-H447.

Ponikowski, P., Chua, TP, Piepoli, M., și colab. (1997). Chemosensibilitatea periferică crescută ca un potențial input pentru afectarea baroreflexului și dezechilibrul autonom în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 96, 2586-2594.

Staszewsky, L., Wong, M., Masson, S., et al. (2007). Markeri clinici, neurohormonali și inflamatori și rolul prognostic general al bolii pulmonare obstructive cronice la pacienții cu insuficiență cardiacă: date din studiul Val-HeFT cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 13, 797-804.

Floras, JS, & Sleight, P. (1983). Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale. În P. Sleight & JV Jones (Eds.), Fundamentele științifice ale cardiologiei. Londra: Heineman n, p. 155-164.

Linsell, CR, Lightman, SL, Mullen, PE și colab. (1985). Ritmurile circadiene ale epinefrinei și norepinefrinei la om. J Clin Endocrinol Metab, 60, 1210-1215.

Somers, VK, Dyken, ME, Mark, AL și colab. (1993). Activitatea nervilor simpatic în timpul somnului la subiecții normali. N Engl J Med, 328, 303-307.

Khatri, IM și Freis, ED (1967). Modificări hemodinamice în timpul somnului. J Appl Physiol, 22, 867-873.

Smyth, HS, Sleight, P. și Pickering, GW (1969). Reglarea reflexă a presiunii arteriale în timpul somnului la om. O metodă cantitativă de evaluare a sensibilității baroreflex. Circ Res, 24, 109-121.

van de Borne, P., Nguyen, H., Biston, P., et al. (1994). Efectele etapelor de veghe și somn asupra controlului autonom 24 de ore al tensiunii arteriale și al ritmului cardiac la bărbații culcați. Am J Physiol, 266, H548-H554.

Malone, S., Liu, PP, Holloway, R., et al. (1991). Apneea obstructivă în somn la pacienții cu cardiomiopatie dilatată: efectele presiunii pozitive continue a căilor respiratorii. Lancet, 338, 1480-1484.

Arzt, M., Floras, JS, Logan, AG, et al. (2007). Suprimarea apneei centrale în somn prin presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii și supraviețuirea fără transplant în insuficiența cardiacă: o analiză post-hoc a presiunii pozitive a căilor respiratorii din Canada pentru pacienții cu studiu de apnee centrală în somn și insuficiență cardiacă (CANPAP). Circulation, 115, 3173-3180.

Javaheri, S., Parker, TJ, Liming, JD, et al. (1998). Apneea în somn la 81 de bărbați ambulatori cu insuficiență cardiacă stabilă: tipuri și prevalențe, consecințe și prezentări ale acestora. Circulation, 97, 2154-2159.

Sin, D., Fitzgerald, F., Parker, JD, et al. (1999). Factori de risc pentru apneea de somn centrală și obstructivă la 450 de bărbați și femei cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 160, 1101-1106.

Somers, VK, Dyken, ME, Clary, MP și colab. (1995). Mecanisme neuronale simpatice în apneea obstructivă de somn. J Clin Invest, 96, 1897-1904.

Morgan, BJ, Denahan, T. și Ebert, TJ (1993). Consecințele neurocirculatorii ale presiunii intratoracice negative vs asfixie în timpul apneei voluntare. J Appl Physiol, 74, 2969-2975.

Somers, VK, Mark, AL, Zavala, DC și colab. (1989). Influența ventilației și a hipocapniei asupra răspunsurilor nervoase simpatice la hipoxie la oamenii normali. J Appl Physiol, 67, 2095-2100.

Somers, VK, Mark, AL și Abboud, FM (1988). Activarea simpatică prin hipoxie și hipercapnie - implicații pentru apneea în somn. Clin Exp Hypertens A, A10, 413-422.

Bradley, TD, Hall, MJ, Ando, S., et al. (2001). Efectele hemodinamice ale apneei obstructive simulate la oameni cu și fără insuficiență cardiacă. Cufăr, 119, 1827-1835.

Bradley, TD, Tkacova, R., Hall, MJ, et al. (2003). Răspuns neuronal simpatic crescut la simularea apneei obstructive de somn în insuficiența cardiacă umană. Clin Sci, 104, 231-238.

Narkiewicz, K., Montano, N., Cogliati, C., et al. (1998). Variabilitatea cardiovasculară alterată în apneea obstructivă de somn. Circulation, 98, 1071-1077.

Brooks, D., Horner, RL, Kozar, LF, et al. (1997). Apneea obstructivă în somn ca cauză a hipertensiunii sistemice: dovezi dintr-un model canin. J Clin Invest, 99, 106-109.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Hedner, J., Ejnell, H., Sellgren, J., și colab. (1988). Activitatea simpatică a nervului muscular ridicat și fluctuant în sindromul de apnee în somn are o importanță patogenă pentru dezvoltarea hipertensiunii? JHypertens, 6, S529-S531.

Carlson, JT, Hedner, J., Elam, M., şi colab. (1993). Activitate simpatică de repaus crescută la pacienții treji cu apnee obstructivă în somn. Cufăr, 103, 1763-1768.

Grassi, G., Seravalle, G., Quarti-Trevano, F., et al. (2003). Efectele hipertensiunii și obezității asupra activării simpatice a pacienților cu insuficiență cardiacă. Hipertensiune arterială, 42, 873877.

Usui, K., Bradley, TD, Spaak, J., et al. (2005). Inhibarea activității nervoase simpatice trează la pacienții cu insuficiență cardiacă cu apnee obstructivă de somn prin presiunea pozitivă continuă nocturnă a căilor respiratorii. J Am Coll Cardiol, 45, 2008-2011.

Abboud, FM și Thames, MD (1983). Interacțiunea reflexelor cardiovasculare în controlul circulator. În JT Shepherd & FM Abboud (Eds.), Manual de fiziologie, secțiunea 2: sistemul cardiovascular, voi. III: circulația periferică și fluxul sanguin al organelor, partea 2. Bethesda, MD: Societatea Americană de Fiziologie, 675-753.

Wang, H., Parker, JD, Newton, GE, și colab. (2007). Influența apneei obstructive de somn asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 49, 1625-1631.

Tkacova, R., Niroumand, M., Lorenzi-Filho, G., et al. (2001). Trecerea peste noapte de la apnee obstructivă la cea centrală la pacienții cu insuficiență cardiacă: rolul PCO2 și întârzierea circulatorie. Circulation, 103, 238-243.

Naughton, MT, Benard, DC, Liu, PP și colab. (1995). Efectele CPAP nazală asupra activității simpatice la pacienții cu insuficiență cardiacă și apnee centrală în somn. Am J Respir Crit Care Med, 152, 473-479.

Mansfield, D., Kaye, D., La Rocca, H., et al. (2003). Creșterea activității nervoase simpatice în insuficiența cardiacă și apneea centrală în somn se datorează severității insuficienței cardiace. Circulation, 107, 1396-1400.

Hainsworth, R. (1991). Reflexe din inimă. Physiol Rev, 71, 617-658.

Zipes, DP (1990). Influența ischemiei și infarctului miocardic asupra inervației autonome a inimii. Circulație, 82, 1095-1105.

Minisi, AJ și Thames, MD (1993). Distribuția aferentelor simpatice ventriculare stângi demonstrată prin răspunsuri reflexe la ischemia miocardică transmurală și la bradikinina intracoronariană și epicardică. Circulation, 87, 240-246.

Pan, HL și Chen, SR (2004). Sentirea ischemiei tisulare: o altă funcție nouă pentru receptorii capsaicinei? Tiraj, 110, 1826-1831.

Wei, JY, Markis, JE, Malagold, M., et al. (1983). Reflexe cardiovasculare stimulate prin reperfuzia miocardului ischemic în infarctul miocardic acut. Circulation, 67, 796-801.

Weaver, LC, Danos, LM, Oehl, RS și colab. (1981). Influențe reflexe contrastante ale nervilor cardiaci în timpul ocluziei coronariene. Am J Physiol, 240, H620-H629.

Felder, RB și Thames, MD (1979). Interacțiunea dintre receptorii cardiaci și baroreceptorii sino-aortici în controlul activității nervoase simpatice cardiace eferente în timpul ischemiei miocardice la câini. Circ Res, 45, 728-736.

Minisi, AJ și Thames, MD (1989). Efectul infarctului miocardic cronic asupra baroreflexului cardiopulmonar vagal. Circ Res, 65, 396-405.

Graham, LN, Smith, PA, Stoker, JB, et al. (2002). Cursul temporal al hiperactivității neuronale simpatice după interacțiunea miocardică acută necomplicată. Circulation, 106, 793-797.

Deng, MC, Brisse, B., Erren, M., et al. (1997). Cardiomiopatie ischemică versus idiopatică: profiluri neuroumorale diferite în ciuda consumului maxim de oxigen comparabil. Int J Cardiol, 61, 261-268.

Malfatto, G., Branzi, G., Gritti, S., et al. (2001). Echilibrul simpatovagal inițial diferit și răspunsul autonom cardiac în insuficiența cardiacă congestivă ischemică și non-ischemică. Eur J Heart Fail, 3, 197-202.

Grassi, G., Seravalle, G., Bertinieri, G., et al. (2001). Anomalii simpatice și reflexe în insuficiența cardiacă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Clin Sci, 101, 141-146.

Notarius, CF, Spaak, J., Morris, BL, et al. (2007). Comparația activității simpatice musculare în insuficiența cardiacă ischemică și nonischemică. J Card Fail, 13, 470-475.

Taylor, M., Wallhaus, TR, Degrado, TR, et al. (2001). O evaluare a absorbției miocardice a acizilor grași și a glucozei folosind PET cu acid [18F] fluoro-6-tia-heptadecanoic și [18F] FDG la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. JNucl Med, 42, 55-62.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., și colab. (2006). Scăderea absorbției miocardice a acizilor grași liberi la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică: dovezi ale relației cu rezistența la insulină și disfuncția ventriculară stângă. J Card Fail, 12, 644-652.

Lommi, J., Kupari, M., Koskinen, P., și colab. (1996). Corpii cetonici din sânge în insuficiența cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 28, 665-672.

Rongen, GA, Brooks, SC, Ando, S., și colab. (1998). Blocarea receptorului angiotensinei AT1 elimină răspunsul simpato-excitator reflex la adenozină. J Clin Invest, 101, 769-776.

Notarius, CF, Atchison, DJ, Rongen, GA, et al. (2001). Efectul blocării receptorilor de adenozină cu cofeină asupra răspunsului simpatic la exercițiul de mâner în insuficiența cardiacă. Am J Physiol, 281, H1312-H1318.

Chen, X., Rahman, MA, & Floras, JS (1995). Efectele ocluziei venoase antebrațului asupra activității nervoase simpatice ale mușchilor peronieri la subiecții sănătoși. Am J Cardiol, 76, 212-214.

Middlekauff, HR, Chiu, J., Hamilton, MA, et al. (2004). Sensibilitatea mecanoreceptorilor musculari în insuficiența cardiacă. Am J Physiol, 287, H1937-H1943.

Converse, RL, Jr., Jacobsen, TN, Toto, RD, et al. (1992). Hiperactivitate simpatică la pacienții cu insuficiență renală cronică. N Engl J Med, 327, 1912-1918.

Hausberg, M., Kosch, M., Harmelink, P., et al. (2002). Activitatea nervului simpatic în boala renală în stadiu terminal. Tiraj, 106, 1974-1979.

Pilowsky, PM și Goodchild, AK (2002). Căile reflexe baroreceptoare și neurotransmițători: 10 ani după. JHypertens, 20, 1675-1688.

Lambert, G., Kaye, DM, Lefkovits, J., şi colab. (1995). Creşterea turnover-ului neurotransmiţătorului monoaminei din sistemul nervos central şi asocierea acesteia cu activitatea nervoasă simpatică la pacienţii trataţi cu insuficienţă cardiacă. Tiraj, 92, 1813-1818.

Aggarwal, A., Esler, M., Lambert, GW, şi colab. (2002). Turnover-ul norepinefrinei este crescut în regiunile suprabulbare subcorticale ale creierului și este legat de activitatea simpatică a întregului corp în insuficiența cardiacă umană. Circulaţie, 105, 1031-1033.

Elam, M., Yao, T., Svensson, TH, et al. (1984). Reglarea neuronilor locus coeruleus și a nervilor splanhnici, simpatici de către aferente cardiovasculare. Brain Res, 290, 281-287.

Narkiewicz, K., Pesek, CA, van de Borne, P., et al. (1999). Răspunsuri simpatice și ventilatorii îmbunătățite la activarea chemoreflex centrală în insuficiența cardiacă. Tiraj, 100, 262-267.

Ueno, H., Asanoi, H., Yamada, K., et al. (2004). Modularea respiratorie atenuată a simpatoexcitației mediate de chemoreflex la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Card Fail, 10, 236-243.

Topor, ZL, Johannson, L., Kasprzyk, J., et al. (2001). Răspunsul ventilator dinamic la CO(2) la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cu și fără apnee centrală în somn. J Appl Physiol, 91, 408-416.

Patel, KP, Zhang, K., Zucker, IH, et al. (1996). Scăderea expresiei genelor a oxidului nitric sintetazei neuronale în hipotalamus și trunchiul cerebral al șobolanilor cu insuficiență cardiacă. Brain Res, 734, 109-115.

Gao, L., Wang, W., Li, YL, şi colab. (2004). Superoxidul mediază simpatoexcitația în insuficiența cardiacă: rolurile angiotensinei II și NAD(P)H oxidazei. Circ Res, 95, 937-944.

Zucker, IH şi Liu, JL (2000). Interacțiuni angiotensină II-oxid nitric în controlul fluxului simpatic în insuficiența cardiacă. Insuficiență cardiacă Rev, 5, 27-43.

Kimura, Y., Hirooka, Y., Sagara, Y., et al. (2005). Supraexprimarea sintetazei de oxid nitric inductibil în medula ventrolaterală rostrală provoacă hipertensiune arterială și simpatoexcitare prin creșterea stresului oxidativ. Circ Res, 96, 252-260.

Reid, IA (1992). Interacțiuni între ANG II, sistemul nervos simpatic și reflexele baroreceptoare în reglarea tensiunii arteriale. Am J Physiol, 262, E763-E778.

Lumbers, ER, McCloskey, DI și Potter, EK (1979). Inhibarea de către angiotensina II a activității evocate de baroreceptori în nervii eferenți vagali cardiaci la câine. J Physiol, 294, 69-80.

Zucker, IH (2002). Angiotensina II cerebrală: noi perspective asupra rolului său în reglarea simpatică. Circ Res, 90, 503-505.

Potts, PD, Hirooka, Y. și Dampney, RA (1999). Activarea neuronilor cerebrali prin angiotensina II circulantă: efecte directe și efecte secundare mediate de baroreceptori. Neuroscience, 90, 581-594.

Matsukawa, S., & Reid, IA (1990). Rolul zonei postrema în modularea controlului baroreflex al frecvenței cardiace de către angiotensina II. Circ Res, 67, 1462-1473.

Lohmeier, T., Dwyer, T., Hildebrandt, D., et al. (2005). Influența activării baroreflexului prelungit asupra presiunii arteriale în hipertensiunea cu angiotensină. Hipertensiune arterială, 46, 1194-1200.

Ma, R., Schultz, HD și Wang, W. (1999). Infuzia centrală cronică de ANG II potențează reflexul aferent simpatic cardiac la câini. Am J Physiol, 277, H15-H22.

Zhu, GQ, Gao, L., Li, Y., și colab. (2004). Antisensul ARNm al receptorului AT1 normalizează reflexul aferent simpatic cardiac îmbunătățit la șobolanii cu insuficiență cardiacă cronică. Am J Physiol, 287, H1828-H1835.

DiBona, GF, Jones, SY și Brooks, VL (1995). Blocarea receptorului ANG II și reglarea baroreflexă arterială a activității nervului renal în insuficiența cardiacă. Am J Physiol, 269, R1189-R1196.

Huang, BS, Yuan, B. și Leenen, FH (2000). Blocarea cronică a creierului „ouabain" previne hiperreactivitatea simpatică și afectarea resetării baroreflexului acut la șobolanii cu insuficiență cardiacă congestivă. Can J Physiol Pharmacol, 78, 45-53.

Leenen, FH, Huang, BS, Yu, H., și colab. (1995). „Ouabain" cerebral mediază hiperactivitatea simpatică în insuficiența cardiacă congestivă. Circ Res, 77, 993-1000.

Zhang, W., Huang, BS și Leenen, FH (1999). Sistemul renină-angiotensină a creierului și hiperactivitatea simpatică la șobolani după infarct miocardic. Am J Physiol, 276, H1608-H1615.

Francis, J., Wei, SG, Weiss, RM, et al. (2004). Activitatea enzimei de conversie a angiotensinei cerebrale și reglarea autonomă în insuficiența cardiacă. Am J Physiol, 287, H2138-2146.

Wang, H., Huang, BS, Ganten, D., și colab. (2004). Prevenirea disfuncției simpatice și cardiace după infarctul miocardic la șobolanii transgenici cu deficit de angiotensină cerebrală. Circ Res, 94, 843.

Gao, L., Wang, W., Li, YL, și colab. (2005). Simpatoexcitarea de către ANG II central: roluri pentru reglarea pozitivă a receptorului AT1 și NAD(P)H oxidază în RVLM. Am J Physiol, 288, H2271-H2279.

Zucker, IH (2006). Mecanisme noi de reglare simpatică în insuficiența cardiacă cronică. Hipertensiune arterială, 48, 1005-1011.

Liu, JL și Zucker, IH (1999). Reglarea activității nervoase simpatice în insuficiența cardiacă: un rol pentru oxidul nitric și angiotensina II. Circ Res, 84, 417-423.

Ma, R., Zucker, IH, & Wang, W. (1999). NO redus mărește câștigul central al reflexului aferent simpatic cardiac la câinii cu insuficiență cardiacă. Am J Physiol, 276, H19-H26.

Ogletree-Hughes, ML, Stull, LB, Sweet, WE și colab. (2001). Descărcarea mecanică restabilește reacția beta-adrenergică și inversează reglarea scăderii receptorilor în inima umană defectuoasă. Circulation, 104, 881-886.

Francis, J., Weiss, RM, Wei, SG și colab. (2001). Blocarea receptorului central de mineralocorticoizi îmbunătățește reglarea volumului și reduce impulsul simpatic în insuficiența cardiacă. Am J Physiol, 281, H2241-H2251.

Yu, Y., Wei, SG, Zhang, ZH, și colab. (2008). Reglează aldosteronul sistemul renină-angiotensină a creierului la șobolanii cu insuficiență cardiacă? Hipertensiune arterială, 51, 727-733.

Yu, Y., Zhang, ZH, Wei, SG și colab. (2007). Transferul genic central al interleukinei-10 reduce inflamația hipotalamică și dovezile de insuficiență cardiacă la șobolani după infarct miocardic. Circ Res, 101, 304-312.

Kang, YM, Zhang, ZH, Johnson, RF și colab. (2006). Efect nou al antagonismului receptorilor mineralocorticoizi pentru a reduce citokinele proinflamatorii și activarea hipotalamică la șobolani cu insuficiență cardiacă indusă de ischemie. Circ Res, 99, 758-766.

Kawai, H., Mohan, A., Hagen, J., și colab. (2000). Modificări ale funcției terminale adrenergice cardiace și densității receptorilor beta-adrenergici în insuficiența cardiacă indusă de stimulare. Am J Physiol, 278, H1708-H1716.

Bohm, M., La Rosee, K., Schwinger, RH, et al. (1995). Dovezi pentru reducerea locurilor de absorbție a norepinefrinei în inima umană în deficiență. J Am Coll Cardiol, 25, 146-153.

Lotze, U., Kaepplinger, S., Kober, A., et al. (2001). Recuperarea sistemului nervos adrenergic cardiac după terapia beta-blocante pe termen lung în cardiomiopatia dilatativă idiopatică: evaluarea prin creșterea captării miocardice de 123I-metaiodobenzilguanidină. J Nucl Med, 42, 49-54.

Kasama, S., Toyama, T., Kumakura, H., şi colab. (2005). Efectele candesartanului asupra activității nervoase simpatice cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată. J Am Coll Cardiol, 45, 661-667.

Floras, JS (1992). Epinefrina și geneza hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială, 19,

18.

Newton, GE și Parker, JD (1996). Efectele acute ale blocării receptorilor beta-adrenergici beta 1-selectiv și neselectiv asupra activității simpatice cardiace în insuficiența cardiacă congestivă. Circulation, 94, 353-358.

Watson-Wright, W., Boudreau, G., Cardinal, R., et al. (1991). Beta 1- și beta

subtipuri de adrenoreceptori în sistemul nervos simpatic eferent intratoracic canin care reglează inima. Am J Physiol, 261, R1269-R1275.

Huang, MH, Smith, FM și Armour, JA (1993). Modularea activității neuronale cardiace intrinseci canine in situ de către agoniști nicotinici, muscarinici și beta-adrenergici. Am J Physiol, 265, R659-R669.

Kassis, E., Jacobsen, TN, Mogensen, F., şi colab. (1986). Controlul reflexului simpatic al fluxului sanguin al mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: dovezi pentru controlul circulator beta-adrenergic. Circulation, 74, 529-538.

Johansson, M., Rundqvist, B., Eisenhofer, G., et al. (1997). Cinetica epinefrinei cardiorenale: dovezi pentru eliberarea neuronilor în inima umană. Am J Physiol, 273, H2178-H2185.

Parker, JD, Newton, GE, Landzberg, JS, și colab. (1995). Semnificația funcțională a receptorilor alfa-adrenergici presinaptici în ventriculul stâng uman eșuat și nedefectuos. Circulaţie, 92, 1793-1800.

Aggarwal, A., Esler, MD, Socratous, F., și colab. (2001). Dovezi pentru adrenoceptorii alfa-2 presinaptici funcționali și reglarea lor în jos în insuficiența cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 37, 1246-1251.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AB, et al. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor beta1- și alfa 2c-adrenergici și riscul de insuficiență cardiacă congestivă. N Engl JMed, 347, 1135-1142.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism în cadrul unui motiv conservat al receptorului beta1-adrenergic modifică funcția cardiacă și răspunsul betablocant în insuficiența cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 11288-11293.

Kurnik, D., Muszkat, M., Sofowora, GG, et al. (2008). Determinanți etnici și genetici ai răspunsului cardiovascular la agonistul selectiv al receptorilor adrenergici alfa-2 dexmedetomidină. Hipertensiune arterială, 51, 406-411.

Kaye, DM, Smirk, B., Finch, S., și colab. (2004). Interacțiunea dintre impulsul simpatic cardiac și ritmul cardiac în insuficiența cardiacă: modularea prin genotipul receptorului adrenergic. J Am Coll Cardiol, 44, 2008-2015.

Vanhoutte, PM și Levy, MN (1980). Modularea colinergică prejoncțională a neurotransmisiei adrenergice în sistemul cardiovascular. Am J Physiol, 238, H275-H281.

Matko, I., Feher, E., & Vizi, ES (1994). Modularea presinaptică mediată de receptor a eliberării noradrenalinei în mușchiul papilar uman. Cardiovasc Res, 28, 700-704.

Vanhoutte, PM (1974). Inhibarea de către acetilcolină a neurotransmisiei adrenergice în mușchiul neted vascular. Circ Res, 34, 317-326.

Azevedo, ER și Parker, JD (1999). Controlul parasimpatic al activității simpatice cardiace. Funcția ventriculară normală versus insuficiență cardiacă congestivă. Tiraj, 100, 274-279.

McDonough, PM, Wetzel, GT și Brown, JH (1986). Caracterizarea ulterioară a receptorului presinaptic alfa-1 care modulează eliberarea {3H} ACh din atriile de șobolan. J Pharmacol Exp Ther, 238, 612-617.

Lemmens, K., Doggen, K. și De Keulenaer, GW (2007). Rolul semnalizării neuregulin-1/ErbB în fiziologia și boala cardiovasculară: implicații pentru terapia insuficienței cardiace. Circulation, 116, 954-960.

Smith-White, MA, Wallace, D. și Potter, EK (1999). Interacțiuni simpatico-parasimpatice la nivelul inimii la șobolanul anesteziat. J Auton Nerv Syst, 75, 171-175.

Potter, EK (1985). Inhibarea prelungită non-adrenergică a acțiunii vagale cardiace în urma stimulării simpatice: neuromodulație de către neuropeptida Y? Neurosci Lett, 54, 117-121.

Clemson, B., Gaul, L., Gubin, SS, et al. (1994). Receptorii angiotensinei II prejoncționali. Facilitarea eliberării norepinefrinei în antebrațul uman. J Clin Invest, 93, 684-691.

Zimmerman, BG (1978). Acțiunile angiotensinei asupra terminațiilor nervoase adrenergice. Fed Proc, 37, 199-202.

Dendorfer, A., Raasch, W., Tempel, K., et al. (2002). Comparația activităților vasculare și antiadrenergice a patru antagoniști ai angiotensinei II de tip I la șobolanul cu smuțuri. J Hypertens, 20, 1151-1156.

Goldsmith, SR, Hasking, GJ, & Miller, E. (1993). Angiotensina II și activitatea simpatică la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 21, 1107-1113.

Magnusson, Y., Wallukat, G., Waagstein, F., și colab. (1994). Autoimunitate în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Caracterizarea anticorpilor împotriva receptorului beta 1-adrenergic cu efect cronotrop pozitiv. Circulation, 89, 2760-2767.

Al-Hesayen, A., Azevedo, ER, Newton, GE, et al. (2002). Efectele dobutaminei asupra activității simpatice cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 39, 1269-1274.

Ellenbogen, KA, Mohanty, PK, Szentpetery, S., și colab. (1989). Anomalii baroreflexe arteriale în insuficiența cardiacă. Inversarea după transplant cardiac ortotopic. Circulation, 79, 51-58.

Faris, R., Flather, MD, Purcell, H., și colab. (2006). Diuretice pentru insuficienta cardiaca. Cochrane Database Syst Rev, 1, CD003838.

Solin, P., Bergin, P., Richardson, M., și colab. (1999). Influența presiunii capilare pulmonare asupra apneei centrale în insuficiența cardiacă. Circulaţie, 99, 1574-1579.

Fagius, J., & Karhuvaara, S. (1989). Activitatea simpatică și tensiunea arterială cresc odată cu distensia vezicii urinare la om. Hipertensiune arterială, 14, 511-517.

Grassi, G., Cattaneo, BM, Seravalle, G., et al. (1997). Efectele inhibării cronice a ECA asupra traficului nervos simpatic și controlului baroreflex al circulației în insuficiența cardiacă. Circulation, 96, 1173-1179.

Krum, H., Carson, P., Farsang, C., et al. (2004). Efectul valsartanului adăugat la fondul terapiei cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă: rezultate din Val-HeFT. Eur J Heart Fail, 6, 937-945.

Hikosaka, M., Yuasa, F., Mimura, J., et al. (2002). Candesartanul și sensibilitatea baroreflexă arterială și activitatea nervoasă simpatică la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară. Cardio- vasc Pharmacol, 40, 875-880.

Kaye, DM, Dart, AM, Jennings, GL și colab. (1999). Efectul antiadrenergic al terapiei cronice cu amiodarona în insuficiența cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 33, 1553-1559.

Azevedo, ER, Kubo, T., Mak, S., și colab. (2001). Blocarea receptorilor beta-adrenergici neselectiv versus selectiv în insuficiența cardiacă congestivă are efecte diferenţiale asupra activității simpatice. Circulation, 104, 2194-2199.

Ferguson, DW (1989). Răspunsuri simpatoinhibitoare la glicozidele digitalice la pacienții cu insuficiență cardiacă: dovezi directe din înregistrările neuronale simpatice. Tiraj, 80, 65-77.

Newton, GE, Tong, JH, Schofield, AM și colab. (1996). Digoxina reduce activitatea simpatică cardiacă în insuficiența cardiacă congestivă severă. J Am Coll Cardiol, 28, 155-161.

Campbell, DJ, Aggarwal, A., Esler, M., et al. (2001). Beta-blocante, angiotensină II și inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă. Lancet, 358, 1609-1610.

Grassi, G., Brambilla, R., Trevano, FQ, et al. (2004). Efecte simpatoinhibitoare susținute ale terapiei de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă severă. Hipertensiune arterială, 44, 727-731.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor. N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Kubo, T., Azevedo, ER, Newton, GE, et al. (2001). Lipsa dovezilor pentru blocarea receptorilor adrenergici alfa (1) periferici în timpul tratamentului pe termen lung al insuficienței cardiace cu carvedilol. J Am Coll Cardiol, 38, 1463-1469.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenție cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, și colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Anchetatori și Comitete CIBIS-II. (1999). Studiul II privind insuficiența cardiacă bisoprolol (CIBIS II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Packer, M., Coats, AJ, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supraviețuirii în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1657.

Kubo, T., Parker, JD, Azevedo, ER, et al. (2005). Răspunsurile vagale ale frecvenței cardiace la beta-blocarea cronică în insuficiența cardiacă umană se referă la deversarea norepinefrinei cardiace. Eur J Heart Fail, 7, 878-881.

Floras, JS, Kubo, T., Azevedo, E., et al. (2006). Beta-blocarea crește puterea spectrală simpatică musculară de joasă frecvență în insuficiența cardiacă umană. Tiraj, 114, II-370.

Rongen, GA, Floras, JS, Lenders, J., et al. (1997). Farmacologia cardiovasculară a purinelor. Clin Sci, 92, 13-24.

Clarke, J., Benjamin, N., Larkin, S., și colab. (1991). Interacțiunea neuropeptidei Y și a sistemului nervos simpatic în controlul vascular la om. Circulation, 83, 774-777.

Yang, T., & Levy, MN (1992). Secvența excitației ca factor în interacțiunile simpatico-parasimpatice din inimă. Circ Res, 71, 898-905.

Morris, MJ, Cox, HS, Lambert, FW și colab. (1997). Neuropeptida Y specifică regiunii se revarsă în repaus și în timpul activării simpatice la om. Hipertensiune arterială, 29, 137-143.

Azevedo, ER, Newton, GE și Parker, JD (1999). Activitatea simpatică cardiacă și sistemică ca răspuns la clonidină în insuficiența cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 33, 186-191.

Grassi, G., Turri, C., Seravalle, G., et al. (2001). Efectele administrării cronice de clonidină asupra traficului nervos simpatic și funcției baroreflexe în insuficiența cardiacă. Hipertensiune arterială, 38, 286-291.

Swedberg, K., Bristow, M., Cohn, JN, şi colab. (2002). Efectele moxonidinei SR, un agonist imidazolin, asupra norepinefrinei plasmatice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulaţie, 105, 1797-1803.

Cohn, JN, Pfeffer, MA, Rouleau, J., et al. (2003). Efectul advers al mortalității al inhibării simpatice centrale cu moxonidină cu eliberare susținută la pacienții cu insuficiență cardiacă (MOXCON). Eur J Heart Fail, 5, 659-667.

Bristow, MR, Krause-Steinrauf, H., Nuzzo, R., și colab. (2004). Efectul valorii inițiale sau modificări ale activității adrenergice asupra rezultatelor clinice în evaluarea beta-blocantelor din studiul de supraviețuire. Circulation, 110, 1437-1442.

Floras, JS (2004). Alterări ale sistemului nervos simpatic și parasimpatic în insuficiența cardiacă. În D. Mann (Ed.). Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald. Philadelphia: Harcourt, pp. 247-277.

Lindley, TE, Doobay, MF, Sharma, RV și colab. (2004). Superoxidul este implicat în activarea sistemului nervos central și simpatoexcitarea insuficienței cardiace induse de infarctul miocardic. Circ Res, 20, 402-409.

Huang, BS și Leenen, FH (2005). Blocarea receptorilor de mineralocorticoizi cerebrali sau a canalelor Na+ previne hiperactivitatea simpatică și îmbunătățește funcția cardiacă la șobolani post-IM. Am J Physiol, 288, H2491-H2497.

Gao, L., Wang, W., Li, YL, și colab. (2005). Terapia cu simvastatină normalizează controlul neuronal simpatic în insuficiența cardiacă experimentală: rolurile receptorilor angiotensinei II de tip I și NAD(P)H oxidazei. Tiraj, 112, 1763-1770.

Pliquett, RU, Cornish, KG și Zucker, IH (2003). Terapia cu statine restabilește echilibrul simpatovagal în insuficiența cardiacă experimentală. J Appl Physiol, 95, 700-704.

Pliquett, RU, Cornish, KG, Peuler, JD, et al. (2003). Simvastatina normalizează controlul neuronal autonom în insuficiența cardiacă experimentală. Circulation, 107, 2493-2498.

Piccirillo, G., Nocco, M., Moise, A., et al. (2003). Influența vitaminei C asupra sensibilității baroreflexe în insuficiența cardiacă cronică. Hipertensiune arterială, 41, 1240-1245.

Bibevski, S. și Dunlap, ME (2004). Prevenirea controlului parasimpatic diminuat al inimii în insuficiența cardiacă experimentală. Am J Physiol, 287, H1780-H1785.

Li, M., Zheng, C., Sato, T., și colab. (2004). Stimularea nervului vagal îmbunătățește considerabil supraviețuirea pe termen lung după insuficiența cardiacă cronică la șobolani. Tiraj, 109, 120-124.

Liang, CS (2007). Funcția terminală a nervului simpatic cardiac în insuficiența cardiacă congestivă. Acta Pharmacol Sin, 28, 921-927.

Munch, G., Rosport, K., Bultmann, A., şi colab. (2005). Supraexprimarea cardiacă a transportorului de norepinefrină captarea-1 are ca rezultat ameliorarea marcată a insuficienţei cardiace. Circ Res, 97, 928-936.

Kreussner, MM, Haass, M., Buss, SJ, et al. (2006). Injectarea factorului de creștere a nervilor în ganglionii stelati îmbunătățește recaptarea norepinefrinei în inimile care suferă de defecțiuni. Hipertensiune arterială, 47, 209-215.

Johnson, WH, Omland, T., Hall, C., și colab. (2002). Activarea neurohormonală scade rapid după terapia intravenoasă cu diuretice și vasodilatatoare pentru insuficiența cardiacă de clasa IV. J Am Coll Cardiol, 39, 1623-1629.

Abramson, BL, Ando, S., Notarius, CF, et al. (1999). Efectul peptidei natriuretice atriale asupra activității simpatice musculare și controlului său reflex în insuficiența cardiacă umană. Tiraj, 99, 1810-1815.

Agostino, P., Marenzi, G., Lauri, G., et al. (1994). Îmbunătățirea susținută a capacității funcționale după îndepărtarea lichidului corporal cu ultrafiltrare izolată în insuficiența cardiacă cronică: eșecul furosemidului de a oferi același rezultat. Am J Med, 96, 191-199.

Azevedo, ER, Newton, GE, Parker, AB, et al. (2000). Răspunsuri simpatice la peptida natriuretică atrială la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Cardiovasc Pharmacol, 35, 129-135.

Fraga, R., Franco, FG, Roveda, F., et al. (2007). Antrenamentul fizic reduce activitatea nervilor simpatici la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu carvedilol. Eur J Heart Fail, 9, 630-636.

Kaneko, Y., Floras, JS, Usui, K., et al. (2003). Efectele cardiovasculare ale presiunii pozitive continue a căilor respiratorii la pacienții cu insuficiență cardiacă și apnee obstructivă în somn. N Engl J Med, 348, 1233-1241.

Usui, K., Parker, JD, Newton, GE, et al. (2006). Adaptări structurale ventriculare stângi la apneea obstructivă în somn în cardiomiopatia dilatativă. J Am Coll Cardiol, 173, 1170-1175.

Radaelli, A., Coats, AJ, Leuzzi, S., et al. (1996). Antrenamentul fizic îmbunătățește controlul simpatic și parasimpatic al ritmului cardiac și al vaselor periferice în insuficiența cardiacă cronică. Clin Sci, 92, 92-94.

Toepfer, M., Meyer, K., Maier, P., et al. (1996). Influența antrenamentului și a restricției activității asupra echilibrului autonom la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă. Clin Sci, 91, 116.

Coats, AJS, Adamopoulos, S., Radaelli, A., et al. (1992). Test controlat al antrenamentului fizic în insuficiența cardiacă cronică. Performanța la efort, hemodinamică, ventilație și funcție autonomă. Circulation, 85, 2119-2131.

Minotti, JR și Massie, BM (1992). Antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă. Inversarea anomaliilor periferice protejează inima? Circulation, 85, 2323-2325.

Kiilavuori, K., Toivonen, L., Naveri, H., et al. (1995). Inversarea tulburărilor autonome prin antrenament fizic în insuficiența cardiacă cronică evaluată prin variabilitatea ritmului cardiac. Eur Heart J, 16, 490-495.

Tkacova, R., Dajani, HR, Rankin, F., et al. (2000). Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii îmbunătățește sensibilitatea baroreflexă nocturnă la pacienții cu apnee obstructivă de somn și insuficiență cardiacă. J Hypertens, 18, 1257-1262.

Meredith, IT, Friberg, P., Jennings, GL, et al. (1991). Antrenamentul fizic scade activitatea simpatică renală în repaus, dar nu cardiacă la om. Hipertensiune arterială, 18, 575-582.

Marin-Neto, JA, Pintya, AO, Gallo, L., et al. (1991). Controlul baroreflex anormal al frecvenței cardiace în insuficiența cardiacă congestivă decompensată și inversare după compensare. Am J Cardiol, 67, 604-610.

Tkacova, R., Hall, MJ, Rutherford, R., et al. (1996). Efectul presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra tensiunii arteriale nocturne la pacienții cu insuficiență cardiacă și apnee obstructivă în somn. Circulație, 94, I340.

Bradley, TD, Holloway, RM, McLaughlin, PR și colab. (1992). Răspunsul debitului cardiac la presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii în insuficiența cardiacă congestivă. Am Rev Respir Dis, 145, 377-382.

Butler, GC, Naughton, MT, Rahman, MA, și colab. (1995). Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii crește variabilitatea ritmului cardiac în insuficiența cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 25, 672-679.

Ryan, CM, Usui, K., Floras, JS, et al. (2005). Efectul presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra ectopiei ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu apnee obstructivă în somn. Thorax, 60, 781-785.

Mansfield, D., Gollogly, NC, Kaye, DM, et al. (2004). Studiu controlat al presiunii pozitive continue a căilor respiratorii în apneea obstructivă în somn și insuficiența cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 169, 361-366.

Marin, JM, Carrizo, SJ, Vicente, E., et al. (2005). Rezultate cardiovasculare pe termen lung la bărbații cu apnee-hipopnee obstructivă în somn cu sau fără tratament cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii: un studiu de observație. Lancet, 365, 1046-1053.

Bradley, TD, Logan, AG, Kimoff, RJ, et al. (2005). Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru apneea centrală în somn și insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 353, 2025-2033.

Massie, BM (2002). Blocarea neurohormonală în insuficiența cardiacă cronică. Cât este de ajuns? Pot fi prea multe? J Am Coll Cardiol, 39, 79-82.

Horner, SM, Murphy, CF, Coen, B., și colab. (1996). Contribuția la variabilitatea ritmului cardiac prin feedback-întindere mecanoelectric a nodului sinoatrial reduce variabilitatea ritmului cardiac. Tiraj, 94, 1762-1767.

Flierl, MA, Rittirsch, D., Nadeau, BA, et al. (2007). Catecolaminele derivate din fagocite intensifică leziunile inflamatorii acute. Nature, 449, 721-725.

CH 16

CAPITOLUL 17

Modificări ale circulației periferice în insuficiența cardiacă

Helmut Drexler, Burkhard Hornig și Ulf Landmesser

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE ACTIVĂRII NEUROHUMORALE SUSTINUTE ÎN

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Presiunea sistemică de perfuzie este determinată de debitul cardiac al arterelor periferice. scăderi, sistemice menținute în principal constricția și retenția de sodiu, care sunt ambele constatări caracteristice la pacienții cu insuficiență cardiacă evidentă și atribuibile interacțiunii factorilor hemodinamici și neuroumorali. Mai multe sisteme neuroumorale sunt activate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică care provoacă vasoconstricție periferică. Sistemul nervos simpatic este activat foarte devreme în procesul bolii, în timp ce sistemul renină-angiotensină este de obicei activat atunci când apar simptomele clinice. Vasopresina este eliberată în principal în stadiile foarte avansate ale insuficienței cardiace cronice atunci când perfuzia sistemică este deja amenințată.1 În plus, insuficiența cardiacă cronică severă este asociată cu o eliberare endotelială crescută a factorilor vasoconstrictori cu acțiune locală, cum ar fi endotelina.

Acești factori vasoconstrictori endogeni sunt contrabalansați parțial de vasodilatatorii endogeni. La indivizii normali, peptidele natriuretice atenuează eliberarea de norepinefrină, renină și vasopresină și acțiunile acestora asupra vaselor de sânge periferice și în rinichi. În plus, eliberarea continuă a factorului de relaxare derivat din endoteliu (oxid nitric) din endoteliu contracarează în mod normal factorii vasoconstrictori. De fapt, eliberarea bazală continuă de oxid nitric menține vascularizația periferică într-o stare dilatată. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, însă, efectele vasodilatatoarelor circulante şi active local sunt atenuate. Eliberarea peptidei natriuretice atriale este tocită în insuficiența cardiacă cronică,

iar efectele atât ale peptidei natriuretice atriale (ANP) cât și ale peptidei natriuretice cerebrale (BNP) își pierd capacitatea de a suprima eliberarea de renină sau de a dilata vasele de sânge periferice (vezi și capitolul 18). forțele vasodilatatoare lasă fără opoziție acțiunile vasoconstrictoarelor. Este important de remarcat faptul că interacțiunea sistemelor simpatic și renină-angiotensină chiar amplifică efectele vaso-constrictoare ale acestora. Activitatea simpatică crescută crește eliberarea de renină și invers, iar angiotensina mărește eliberarea atât de norepinefrină, cât și de vasopresină.

printr-o creștere precoce a concentrației plasmatice de lactat.7 Fluxul sanguin maxim redus către mușchiul care lucrează apare predominant în mușchiul care lucrează oxidativ8 și este cauzat în primul rând de o anomalie a vasodilatației arteriolare în timpul efortului. Pacienții care prezintă o capacitate de efort îmbunătățită după terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) prezintă, de asemenea, un flux sanguin îmbunătățit la nivelul picioarelor.9 Eșecul fluxului sanguin muscular de a crește în mod normal în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică se datorează în primul rând unei anomalii a vasodilatației arteriolare periferice. În timpul efortului, fluxul de sânge către mușchii care lucrează crește în mare parte datorită a două mecanisme: creșterea debitului cardiac și redistribuirea fluxului sanguin. Ambele mecanisme sunt alterate în insuficiența cardiacă cronică. Această creștere a debitului cardiac cu efort este afectată. În plus, în mod normal, arteriolele din mușchiul care se antrenează se dilată, un mecanism care este, de asemenea, afectat la mulți pacienți cu insuficiență cardiacă,7-10-11, în parte din cauza vasoconstricției excesive mediate simpatic, activării sistemului renină-angiotensină plasmatică și, posibil, creșterii concentrațiilor plasmatice de endotelină12, atât în circulația pulmonară, cât și în sistemul neuro-humoral13 puternic. vasoconstricție, ele nu explică complet capacitatea vasodilatatoare afectată a mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Vasodilatația metabolică afectată în timpul efortului nu poate fi restabilită prin blocarea receptorilor a-adrenergici cu fentolamină.1-15 În mod similar, inhibarea ECA nu restabilește vasodilatația metabolică afectată în timpul efortului după administrare acută, în ciuda unei reduceri substanțiale a concentrațiilor plasmatice de angiotensină II și norepinefrină. pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și este asociată cu un consum îmbunătățit de oxigen.9 Terapia cronică cu inhibitori ai ECA a inversat, prin urmare, incapacitatea vaselor periferice de a se dilata.17 Aceste constatări sunt în concordanță cu observațiile anterioare din studii clinice mari, conform cărora efectul benefic complet al terapiei cu inhibitori ai ECA apare lent, în timp, restabilirea funcției perisferice a mușchilor ia în mod similar18. săptămâni până la luni după transplantul cardiac, sugerând că insuficiența cardiacă cronică duce la modificări ale funcției și structurii arteriale.

ALTERĂRI STRUCTURALE ALE ARERELOR PERIFERICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA CRONICĂ

Dovezile experimentale indică faptul că angiotensina II induce hipertrofia celulelor musculare netede aortice de șobolan de cultură19 și poate fi implicată în procesul proliferativ al țesuturilor în timpul creșterii. Observații experimentale recente sugerează că modificările vasculare structurale apar în faza cronică a insuficienței cardiace și pot fi inversate prin inhibarea ACE în doze mari20 (Figura 17-1, A). Din păcate, studiile clinice care indică modificări structurale în arterele de rezistență periferice sunt rare și, de obicei, limitate la vasele de rezistență a pielii care ar putea să nu fie reprezentative pentru vasele de rezistență a mușchilor scheletici. Biopsiile mușchilor scheletici mici permit adesea doar examinarea arteriolelor foarte mici (<50 g), care ar putea să nu joace un rol major în reglarea fluxului sanguin, cum ar fi vasele de rezistență în intervalul de 80 până la 200 g. Un alt mecanism potențial care contribuie la modificările structurale ale arterelor periferice în insuficiența cardiacă cronică este un „factor de rigiditate vasculară” datorită conținutului crescut de sodiu vascular, care poate fi, parțial, redus cu terapia diuretică în insuficiența cardiacă decompensată.21 Factorul de rigiditate reprezintă un factor mecanic care poate afecta capacitatea vasodilatatoare a peretelui vascular sau a peretelui vascular din cauza creșterii conținutului de sodiu al vaselor de sânge sau a peretelui vascular. edemul intensifică forțele de compresiune ale țesuturilor perivasculare. O densitate redusă a capilarelor musculare scheletice poate reprezenta o altă anomalie structurală în modelele experimentale20 (Figura 17-1, B) și la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică22 care poate contribui la reducerea capacității vasodilatatoare în insuficiența cardiacă cronică, deoarece reducerea densității capilare duce la o reducere a ariei vasculare periferice totale.

ALTERAREA VASODILAȚIEI DEPENDENTE DE ENDOTELIU ÎN INSUFICIENTA CARDIACA

Endoteliul joacă un rol important în controlul tonusului vascular prin eliberarea atât a factorilor vasodilatatori, cât și a celor vasoconstrictori.23 Aceste mecanisme sunt importante pentru reglarea microvasculaturii24 și pentru arterele conducte mai mari.3,25 Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică se caracterizează printr-o vasoconstricție sistemică crescută și un răspuns vasodilatator redus în timpul efortului fizic. În timp ce factorii neuroumorali sunt, fără îndoială, implicați în modificările vasculare periferice, există dovezi bune că funcția anormală a endoteliului contribuie la răspunsul vasodilatator anormal în insuficiența cardiacă cronică. În acest sens, rolul factorului de relaxare derivat din endoteliu (adică, oxidul nitric26) a primit o atenție considerabilă. Oxidul nitric este sintetizat în celula endotelială de către celula endotelială NO sintaza din aminoacidul L-arginina27 (Figura 17-2) în prezența unor cofactori precum tetrahidrobiopterina.28

Endoteliul eliberează NO ca răspuns la o varietate de stimuli, inclusiv creșterea stresului de forfecare3-25 în timpul creșterii fluxului sanguin, cum ar fi în timpul activității fizice, sau stimularea receptorilor, cum ar fi receptorii p2 muscarinici sau bradikininei.23,29 După eliberarea sa din celula endotelială și absorbția în celula musculară netedă vasculară, NO stimulează guanilat-ciclază (ciclază) formând guanilat ciclază relaxarea mușchilor netezi și dilatarea vasculară (vezi Figura 17-2). Presupunând că un răspuns vasodilatator afectat la acetilcolină reflectă disfuncția endotelială29,30, s-au găsit dovezi pentru o vasodilatație dependentă de endoteliu afectată în microcirculația miocardului, piciorului și antebrațului

pacienților cu insuficiență cardiacă cronică.31-35 functia vasodilatatoare este un fenomen generalizat la pacientii cu insuficienta cardiaca cronica. Cu toate acestea, dincolo de răspunsul afectat la stimuli dependenți de endoteliu, eliberarea bazală de oxid nitric poate fi modificată în insuficiența cardiacă cronică. La indivizii normali, vascularizația arterială este menținută într-o stare oarecum dilatată prin eliberarea bazală constantă de oxid nitric36, așa cum este demonstrat prin scăderea fluxului sanguin periferic în urma inhibării sintezei NO de către L-monometil-L-arginina (l-NMMA). Cu toate acestea, această eliberare bazală de oxid nitric poate fi îmbunătățită la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. În unele studii, dar nu în toate, reducerea fluxului sanguin după l-NMMA a fost îmbunătățită în insuficiența cardiacă în comparație cu

FIGURA 17-2 Fiziologia sistemului L-arginina-oxid nitric (NO): Oxidul nitric este sintetizat în celula endotelială din aminoacidul L-arginina de către NO-sintaza endotelială. După absorbția în celulele musculare netede vasculare (SMC), NO stimulează guanilat ciclaza pentru a forma guanozin monofosfat ciclic (cGMP), rezultând vasodilatație.

la indivizi normali. Aceste observații au ridicat conceptul că insuficiența cardiacă severă este asociată cu eliberarea bazală crescută de oxid nitric pentru a contrabalansa forțele vasoconstrictoare excesive care pun în pericol perfuzia tisulară. Insuficiența cardiacă severă este asociată cu niveluri crescute de citokine, care pot induce expresia oxidului nitric inductibil în peretele vascular. Acest concept este susținut de observația că nitratul venos periferic, produsul metabolizării NO în sânge, s-a constatat, de asemenea, că crește în insuficiența cardiacă.37,38 Cu toate acestea, aceste observații nu au fost făcute la toate populațiile de pacienți studiate, în special, eliberarea bazală de oxid nitric poate fi normală la pacienții cu stări mai compensate de insuficiență cardiacă fără activare substanțială a citokinelor.

O consecință a vasodilatației afectate a arterelor de rezistență periferice mediată de endoteliu poate include reducerea perfuziei tisulare în timpul exercițiului fizic, contribuind astfel la afectarea capacității de efort în insuficiența cardiacă. Perturbarea dilatației microvasculare în circulația arterelor coronare poate duce la ischemie și leziuni și disfuncții miocardice suplimentare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.

Alterările funcției endoteliale apar nu numai în vasele de rezistență periferice, ci și în arterele conducte periferice; Vasodilatația dependentă de flux a arterelor conducte la om este mediată în mare măsură de eliberarea endotelială de oxid nitric.3,25 Cu toate acestea, vasodilatația dependentă de flux este afectată la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în comparație cu subiecții de control sănătoși. se datorează biodisponibilității reduse a oxidului nitric. Este important că afectarea vasodilatației dependente de flux este similară la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și dilatativă, sugerând că insuficiența cardiacă per se,

mai degrabă decât etiologia insuficienței cardiace, determină amploarea disfuncției endoteliale. Deoarece arterele mari sunt mai mult decât niște conducte pasive,40 este posibil ca afectarea vasodilatației mediate de flux în timpul efortului să conducă la o impedanță crescută la ejecția ventriculară stângă și, prin urmare, să contribuie la tulburările hemodinamice caracteristice insuficienței cardiace cronice.

MECANISME ALE DISFUNCȚIEI VASODILATORULUI ENDOTELIAL ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

Experimentele preclinice sugerează că disfuncția endotelială este un proces progresiv, dependent de timp, care probabil joacă un rol minor precoce în insuficiența cardiacă. Șobolanii la care insuficiența cardiacă a fost indusă prin ligatura coronariană cu infarct miocardic ulterior nu au demonstrat nicio dovadă de disfuncție endotelială la 1 săptămână după infarctul miocardic. Cu toate acestea, la patru și 16 săptămâni după infarctul miocardic, s-a observat o vasorelaxare redusă în inelele aortice ca răspuns la acetilcolină în comparație cu animalele martor operate simulat.41 În plus, disfuncția endotelială în modelul de infarct de șobolan pare să apară numai la șobolani cu afectare a funcției miocardice mari și semne ventriculare stângi cu insuficiență mare. insuficiența cardiacă.24 Mai multe mecanisme fiziopatologice par să contribuie la afectarea vasodilatației dependente de NO în insuficiența cardiacă cronică și multe dintre aceste aspecte au fost acum studiate la om (Caseta 17-1).

Sintaza de oxid nitric în insuficiența cardiacă

Răspunsul vasodilatator mediat de oxid nitric dependent de endoteliu redus la acetilcolină poate fi, parțial, cauzat de expresia genică și activitatea redusă a oxidului de azot.

Caseta 17-1 Mecanisme potențiale pentru disfuncția endotelială în insuficiența cardiacă

Expresie și activitate redusă a genei eNOS, inclusiv scurtarea indusă de TNF-alfa a timpului de înjumătățire al ARNm eNOS. Activarea RAAS, inclusiv creșterea activității ACE și concentrații crescute de aldosteron

Inactivarea NO de către anionii superoxid Inhibitori endogeni ai eNOS

Alterarea transducției semnalului vascular

Mecanisme afectate de reparare a endoteliului

formând enzima NO sintaza (eNOS). Fluxul pulsatil42 și stresul de forfecare asociat40-43 sunt regulatori importanți ai producției de NO, oferind astfel o potențială legătură între afectarea funcției cardiace și vasculare, așa cum este reprezentată de afectarea funcției vasodilatatoare endoteliale la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. De fapt, studiile experimentale și clinice au arătat că expresia genei eNOS în celulele endoteliale aortice și în țesutul miocardic este redusă în insuficiența cardiacă.44-49 În plus, producția de oxid nitric din microvasele cardiace de la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal este redusă în comparație cu inimile normale.48 Luate împreună, expresia afectată poate

reprezenta un factor de afectare a celulelor endoteliale care contribuie la activitatea de sintază a NO. dilatarea dependenta de endoteliu la pacientii cu insuficienta cardiaca. Există dovezi bune că expresia genică a sintazei endoteliale de oxid nitric este reglată în sus de stresul de forfecare,43 crescând posibilitatea ca fluxul sanguin redus cronic în insuficiența cardiacă cronică să poată fi implicat în dezvoltarea expresiei reduse a genei de oxid nitric sintazei.

Impactul citokinelor (vezi și capitolul 11)

Concentrațiile plasmatice de citokine, cum ar fi factorul de necroză tumorală-a (TNF-a), sunt crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică47 și pot reprezenta un alt mecanism care contribuie la afectarea vasodilatației dependente de endoteliu la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică prin diminuarea disponibilității NO48. TNF-a afectează stabilitatea ARNm eNOS prin scurtarea timpului său de înjumătățire.50 S-a demonstrat, de asemenea, că TNF-a crește producția de anioni superoxid în celulele musculare netede endoteliale și vasculare, care scad timpul de înjumătățire al oxidului de azot.51 Astfel, TNF-a poate inhiba durata de înjumătățire a oxidului de azot dependent de endoteliu prin creșterea biodioxidului mediat de oxidul de azot prin creșterea biodioxidului mediat de oxidul de azot. distrugerea și sinteza redusă a NO-sintazei, deși datele derivate din studiile pe oameni sunt limitate. Este interesant de observat că concentrațiile plasmatice de TNF-a au fost strâns legate de răspunsurile fluxului sanguin din antebraț la perfuziile intrabrahiale de acetilcolină.47 În plus, administrarea de etanercept, un receptor TNF recombinant care se leagă și inactivează funcțional TNF-a, s-a dovedit că îmbunătățește capacitatea vasodilatatoare la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, sugerând rolul important al insuficienței cardiace afectate de TNF-a. vasoreactivitate în CHF.47a

Inactivarea oxidului nitric de către anionii superoxid

Un alt mecanism care pare să joace un rol în dezvoltarea disfuncției endoteliale în insuficiența cardiacă cronică este un stres oxidant îmbunătățit (adică, producția de anioni superoxid) care poate inactiva rapid oxidul nitric și tetrahidrobiopterina, un cofactor important al NO sintazei endoteliale. la rândul său,

FIGURA 17-3 Biodisponibilitate redusă a NO în insuficiența cardiacă. Restaurarea diametrului arterial prin infuzie intraarterială în doză mare de vitamina C (acută) sau 2 g de vitamina C (pe cale orală) indicând inactivarea NO de către radicali. Graficele cu bare reprezintă vasodilatația mediată de NO a arterei radiale la controalele sănătoase (normali), la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (CHF) și efectul placebo (CHF-placebo), perfuzia intraarterială de vitamina C (CHF-vitamina C acută) și terapia orală cu vitamina C timp de 4 săptămâni (CHF vitamina C cronică) la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. (Modificat din Hornig B, Arakawa N, Kohler C și colab. Vitamina C îmbunătățește funcția endotelială a arterelor conducte la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation 1998;97:363-368.)

ar contribui la o biodisponibilitate redusă a oxidului nitric și la disfuncția endotelială la acești pacienți. Terapia antioxidantă cu acid ascorbic îmbunătățește vasodilatația mediată de endoteliu la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică prin creșterea biodisponibilității oxidului nitric53 (Figura 17-3), susținând rolul stresului oxidativ în insuficiența cardiacă.

Mecanismele de bază care conduc la creșterea producției de radicali liberi de oxigen în insuficiența cardiacă cronică includ, probabil, creșterea NAD(P)H oxidazei54a și activarea xantinoxidazei.54b Există dovezi experimentale că starea redox a peretelui vascular este influențată de angiotensină II și TNF prin creșterea producției de anioni superoxid în celulele musculare netede vasculare, prin activarea NAD54/NADH și creșterea acestora. activitatea vasculară a NAD(P)H oxidazei54a și legarea crescută a xantinoxidazei de endoteliu la pacienții cu ICC, care este legată de disfuncția endotelială.54b Alte surse potențiale de creștere a formării de radicali în insuficiența cardiacă cronică pot include miocitele cardiace insuficiențe55,56 și leucocite.57 În plus, există dovezi ale activității superoxidative precum dismutază, sunt reduse în interiorul peretelui arterial în insuficiența cardiacă.54b

Rolul sistemului renină-angiotensină (vezi și capitolul 9)

Un alt mecanism implicat în disfuncția endotelială în insuficiența cardiacă cronică ar putea fi o activitate crescută a enzimei de conversie a angiotensinei (ACE)58 în fața unui sistem renină-angiotensină activat în insuficiența cardiacă cronică. ACE este identic cu kininaza II și degradează bradikinina. Prin urmare, creșterea activității ACE este asociată cu creșterea formării angiotensinei II și cu o inactivare sporită a bradikininei endogene. Efectele nocive ale angiotensinei II asupra formării radicalilor au fost descrise mai sus. Consecința degradării crescute a bradikininei are ca rezultat o biodisponibilitate afectată a NO prin reducerea eliberării și sintezei sale din endoteliu. În plus, bradikinina își exercită proprietățile vasodilatatoare prin eliberarea endotelială a hiperpolarizării derivate din endoteliu.

factor59 și prostaciclina.60 Numeroase studii experimentale au indicat că nivelurile din țesutul bradikininei sunt modificate în insuficiența cardiacă și că inhibitorii ECA pot îmbunătăți disponibilitatea bradikininei. Există, de asemenea, dovezi clinice că inhibarea ECA este asociată cu o creștere a concentrațiilor plasmatice de bradikinină.61 Mai mult decât atât, există o interacțiune specifică a inhibitorilor ECA cu receptorul bradikinină |I2.62 Interesant, receptorul p2 al bradikininei poate acționa ca un receptor invers,63 care poate juca și un rol în intervențiile cu inhibitori ECA. Folosind un antagonist specific al receptorului bradikininei p2, recent am arătat la oameni că bradikinina este implicată în reglarea tonusului vascular in vivo.64 În plus, efectul benefic al inhibării ECA asupra vasodilatației dependente de endoteliu este mediat de bradikinină și/sau un mecanism mediat de bradikinina p2-receptor după un mecanism acut de administrare167-4. Inhibarea

ECA pe termen lung îmbunătățește funcția endotelială și biodisponibilitatea NO la pacienții cu insuficiență cardiacă.66 De fapt, date recente ar sugera că bradikinina poate contribui la vasodilatația asociată cu terapia cronică cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă prin intermediul receptorului p1.67>67a.

Interesant este că, în timp ce antioxidantul acid ascorbic îmbunătățește vasodilatația dependentă de endoteliu înainte de a începe terapia cu inhibitori ai ECA, efectul benefic al acidului ascorbic a fost pierdut după terapia pe termen lung cu inhibitori ai ECA68 (Figura 17-5, A). Astfel, efectul benefic al inhibării cronice a ACE asupra funcției vasodilatatoare dependente de endoteliu poate implica, indirect, efecte antioxidante (adică, mediate de formarea redusă de anioni superoxid de către NADP/NADPH-oxidazele vasculare68) și creșterea activității superoxid dismutazei extracelulare (EC-SOD), un sistem major antioxidant al enzimei arteriale și superoxidazei umane degradante. De fapt, există dovezi că activitatea EC-SOD crește substanțial după terapia pe termen lung cu un inhibitor ACE sau un antagonist al receptorului AT168 (vezi Figura 17-5, B), inclusiv o relație strânsă între creșterea activității EC-SOD și creșterea disponibilității oxidului nitric. xantin oxidaza și altele, dar și degradarea anionilor superoxid de către sistemele enzimatice antioxidante (Figura 17-6).

Trebuie remarcat faptul că studiile de intervenție sugerează, de asemenea, că funcția endotelială a arterelor de rezistență periferică este afectată și insuficiența cardiacă cronică este modulată de sistemul renină-angiotensină: de exemplu, inhibitorii ECA afectează fluxul sanguin antebrațului, într-o materie dependentă de endoteliu, prin mediarea prostaglandinelor.69 Se pare că contribuția

FIGURA 17-4 Contribuția bradikininei la efectul inhibării ACE asupra dilatației dependente de flux. Graficele cu bare reprezintă modificarea procentuală a diametrului arterei radiale în timpul vasodilatației arterei radiale, dependentă de flux, mediată de endoteliu, în controalele sănătoase, în condițiile de control (control), după perfuzia intraarterială a antagonistului receptorului bradikininei ^ HOE 140 (HOE 140), după perfuzia cu ACE-quininaprilat și coquininatrină de aprilie împreună cu HOE 140 (Quinaprilat + HOE 140)

FIGURA 17-5 A, Efectele antioxidante ale interferenței farmacologice cu sistemul renină-angiotensină: graficele cu bare indică efectul perfuziei intraarteriale de vitamina C asupra vasodilatației arterei radiale, dependentă de flux, mediată de endoteliu, a pacienților cu boală coronariană înainte și după 4 săptămâni de terapie cu ramitan (mg/mg) sau losard/prid. B, Efectul inhibiției ACE și al antagonismului receptorilor AT1 asupra activității EC-SOD la pacienții cu boală coronariană: graficele cu bare arată activitatea superoxid-dismutazei extracelulare (EC-SOD) înainte și după 4 săptămâni de terapie cu ramipril (10 mg/zi) sau losartan (100 mg) la pacienții cu boală coronariană.

SOD j

NU-disponibilitate |

FIGURA 17-6 Sistemul renină-angiotensină activat în insuficiența cardiacă duce la o inactivare crescută a bradikininei, ducând la eliberarea afectată de NO de către celulele endoteliale. Deoarece superoxid dismutaza extracelulară (SOD) este reglată de NO, eliberarea afectată de NO de către bradikinină este asociată cu o activitate redusă a SOD. În plus, activarea sistemului renină-angiotensină are ca rezultat formarea crescută de radicali liberi de către oxidazele NADH/NADPH. Creșterea rezultată a radicalilor celulari duce la o inactivare sporită a NO. Astfel, activarea sistemului renină-angiotensină are ca rezultat o disponibilitate afectată de NO datorită atât producției reduse, cât și inactivării crescute a NO.

284 prostaglandine este operativă numai la indivizi și la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară, în timp ce un astfel de efect nu este observat la pacienții cu insuficiență cardiacă severă.

Studiile de intervenție cu receptorul angiotensină-II de tip 1 (AT1-) și antagoniștii aldosteronului au arătat că sistemul renină-angiotensină are un impact foarte complex asupra funcțiilor vasculare CH 17, inclusiv a endoteliului. La prima vedere, poate fi surprinzător că receptorul AT1 afectează funcția endotelială. Cu toate acestea, atât studiile experimentale, cât și cele clinice au arătat că blocarea receptorului AT1 este asociată cu o relaxare îmbunătățită dependentă de endoteliu,04-70 sugerând un rol al receptorului AT1 în modularea mecanismelor dependente de endoteliu (adică, indirect prin prevenirea inactivării NO de către anionii superoxid). În acest sens, am demonstrat că efectul benefic pe termen lung al blocării receptorului AT1 asupra vasodilatației dependente de flux, mediată de endoteliu este blocat de inhibitorul NO-sintazei l-NMMA, sugerând că terapia cu un antagonist al receptorului AT1 crește biodisponibilitatea NO. interventii. Pe baza datelor experimentale, este posibil ca blocarea acțiunilor angiotensinei II prin intermediul receptorului AT1 să reducă activitatea NADH-oxidazei și formarea de anioni superoxid.71 Observațiile experimentale în acest sens sunt susținute de observația noastră că 4 săptămâni de terapie cu un antagonist al receptorului AT1 a crescut potențialul antioxidant al peretelui vasului la pacienții cu boală coronariană (EC-SO8). 17-5, B). În plus, datele experimentale sugerează că angiotensina II stimulează receptorul AT2 în timpul blocării receptorului AT172, ceea ce poate provoca eliberarea de NO mediată de bradikinină din celulele endoteliale72,73. a unei doze comparabile de inhibitor ECA.07

Studiul RALES a demonstrat recent că terapia cu spironolactonă pe lângă terapia standard, inclusiv diureticele și inhibitorii ECA, îmbunătățește prognosticul la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.74 În acest sens, este interesant de observat că există dovezi că spironolactona îmbunătățește vasodilatația mediată de endoteliu la pacienții cu insuficiență

cardiacă cronică. Efectul benefic al spironolactonei a fost observat la pacienți pe lângă terapia standard cu un inhibitor ECA și diuretice într-un studiu prospectiv, controlat cu placebo. În plus, concentrațiile plasmatice de aldosteron la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică se corelează invers cu complianța arterială,77 care este în parte legată de eliberarea endotelială de oxid nitric.78 Mai mult, aldosteronul poate crește stresul oxidativ în peretele vascular, care, la rândul său, ar fi apoi atenuat de spironolactonă.

Astfel, există tot mai multe dovezi că sistemul renină-angiotensină-aldosteron poate afecta funcția endotelială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Blocarea acestei activări neuroumorale prin inhibarea receptorilor ACE, aldosteronului și/sau AT1 poate contribui foarte bine la efectele benefice pe termen lung ale acestor agenți asupra prognosticului la acești pacienți. Este mai puțin clar în ce măsură blocarea sistemului renină-angiotensină afectează alte funcții ale circulației periferice, inclusiv structura vasculară a vaselor de rezistență periferice. Cu toate acestea, unele date experimentale susțin că cel puțin inhibitorii ECA sunt capabili să inverseze remodelarea vasculară a sistemului vascular în insuficiența cardiacă,79-80 în concordanță cu ideea că sistemul renină-angiotensină activat are un impact profund asupra funcției și structurii vasculare în insuficiența cardiacă.

Modificări ale transducției semnalului vascular în insuficiența cardiacă

S-a sugerat că anomaliile în răspunsul la vasodilatator în studiile cu utilizarea acetilcolinei pot fi, parțial, explicate printr-un defect la nivelul receptorului muscarinic endotelial sau a căii sale de transducție a semnalului. Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă au boală cardiacă ischemică subiacentă și factori de risc despre care se știe că afectează negativ răspunsurile vasculare la acetilcolină.29,30,81 Cu toate acestea, un răspuns redus la acetilcolină a fost găsit la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu cardiomiopatie nonischemică și fără factori de risc cardiovascular. efectul net al eliberării de substanțe vasodilatatoare din endoteliu și contracția directă a mușchilor netezi. În consecință, utilizarea unui vasodilatator pur dependent de endoteliu fără efecte asupra mușchiului neted vascular ar putea oferi o imagine mai clară a capacității vasodilatatoare endoteliale. Substanța P este o peptidă care stimulează NO sintaza endotelială printr-un receptor endotelial diferit, de exemplu, receptorul de tahikinină83 și nu are niciun efect direct asupra celulelor musculare netede vasculare. S-a demonstrat că substanța P dilată arterele coronare epicardice și microvasele coronare la oameni84 și rezistența antebrațului și arterele conducte.85 Acest efect vasodilatator poate fi atenuat semnificativ de inhibitorul NO-sintazei l-NMMA la subiecții normali.80 Interesant, rezistența arterială indusă de acetilcolină a redus semnificativ la pacienții cu insuficiență arterială cronică vasodilatatoare. întrucât creșterea fluxului sanguin ca răspuns la substanța P a fost păstrată și nu a fost afectată în comparație cu martorii sănătoși. În mod similar, perfuzia intracoronariană de acetilcolină a cauzat o creștere semnificativ mai mică a fluxului sanguin coronarian la pacienții cu insuficiență cardiacă în comparație cu subiecții de control, în timp ce substanța P a dus la o creștere similară a fluxului sanguin coronarian în ambele grupuri.87 În plus, răspunsul vasodilatator epicardic la substanța P a fost, de asemenea, similar în ambele grupuri.87 Astfel, este posibil ca o insuficiență cardiacă cronică sau

anormală să fie asociată cu o insuficiență cardiacă cronică sau anormală. mecanisme de cuplare postreceptor, care ar putea contribui la reducerea observată a răspunsului la acetilcolină. Cu toate acestea, s-a stabilit că dilatarea dependentă de endoteliu ca răspuns la debitul crescut, cel mai fiziologic test de relaxare dependentă de endoteliu, este afectată semnificativ în insuficiența cardiacă cronică. Mai mult, vasodilatația ca răspuns la stimularea receptorilor vasopresinei de tip II (V2)88 este dependentă de eliberarea endotelială de oxid nitric și poate fi blocată de l-NMMA, dar nu de indometacină.89,90 Când agonistul receptorului V2 desmopresina a fost infuzat în artera brahială a pacienților cu insuficiență cardiacă și a subiecților de control1, vasodilatația a fost atenuată semnificativ la pacienții cu insuficiență cardiacă și subiecții de control1. inhibarea sintezei oxidului nitric de către l-NMMA a redus răspunsurile la desmopresină într-o măsură semnificativ mai mare la subiecții de control în comparație cu pacienții.91 În consecință, aceste date indică clar că afectarea vasodilatației dependente de endoteliu la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică nu se limitează la un defect specific al receptorului muscarinici sau al căii de transducție a semnalului.

Anomalii ale utilizării L-argininei în insuficiența cardiacă cronică

L-arginina este aminoacidul din care NOsintaza endotelială sintetizează NO. Prin urmare, s-a presupus că un deficit de L-arginină contribuie la afectarea vasodilatației dependente de NO. Unele studii experimentale și clinice sugerează că L-arginina are un efect benefic asupra funcției endoteliale periferice, fluxului sanguin și chiar asupra capacității de efort. Cu toate acestea, L-arginina s-a îmbunătățit mediat de endoteliu

vasodilatație numai în unele, dar nu în toate, studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.92-94 Efectul L-argininei poate să nu se limiteze la îmbunătățirea relaxării dependente de endoteliu; de fapt, există unele dovezi că suplimentarea cu L-arginine inhibă aderența monocitelor și agregarea trombocitelor.95-90 Cu toate acestea, efectul benefic potențial al L-argininei este dificil de explicat, deoarece concentrațiile plasmatice de L-arginine sunt suficient de mari pentru o saturație maximă a NO sintazei endoteliale.97 Acest fenomen este numit paradox-argină. Există, totuși, date experimentale98 și clinice care sugerează că antagoniștii competitivi ai L-argininei endogeni, cum ar fi dimetil-L-arginina asimetrică (ADMA) inhibă sinteza NO din L-arginina, așa cum s-a demonstrat în hipercolesterolemie și insuficiență cardiacă cronică99-100. și capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică.101 În acest sens, biodisponibilitatea NO poate fi determinată de raportul dintre L-arginina și ADMA. ADMA este inactivată de DDAH, o enzimă care este sensibilă la redox.102 Stresul oxidativ contribuie la creșterea concentrațiilor plasmatice de ADMA, iar suplimentarea cu L-arginină poate dezvolta efecte antioxidante. În hipercolesterolemie, nivelurile intracelulare de ADMA sunt crescute și disponibilitatea L-argininei este afectată, în ciuda concentrațiilor plasmatice normale de L-arginine.103 Cu toate acestea, se cunosc puține lucruri despre expresia și activitatea DAHH în insuficiența cardiacă și nici nu avem date despre nivelurile intracelulare de L-arginina și ADMA în celulele endoteliale în această afecțiune. Cu toate acestea, nivelurile semnificativ crescute de ADMA arată o alterare profundă a sistemului L-arginina-NO în insuficiența

cardiacă, care poate avea implicații suplimentare dincolo de mecanismele dependente de endoteliu (adică, impactul asupra biodisponibilității NO în mușchiul scheletic, care ar putea afecta contracția musculară și consumul de oxigen [vezi discuția ulterioară]). În plus, activitatea arginazei sensibilă la stres oxidant poate explica o disponibilitate limitată a L-argininei.101a În cadrul clinic, suplimentarea cu doze mari de L-arginină (5 până la 20 g/zi) în timpul terapiei de lungă durată este necesară pentru a obține un efect și poate fi asociată cu modificarea gustului și efecte secundare gastrointestinale. Astfel, suplimentarea cu L-arginina poate reprezenta o „dovada a principiului" mai degraba decat o optiune terapeutica practica.

Rolul activității fizice pentru funcția endotelială în insuficiența cardiacă cronică (vezi și capitolul 57)

O consecință funcțională a unei funcții endoteliale afectate este aceea că vasele își pierd capacitatea de a elibera NO ca răspuns la fluxul sanguin crescut, cum ar fi în timpul activității fizice104 (adică, afectarea vasodilatației dependente de flux, mediată de endoteliu). NO105-100 datorită reglării pozitive a expresiei genelor eNOS și EC-SOD legate de stresul de forfecare îmbunătățit.107 În conformitate cu aceste observații experimentale, antrenamentul fizic îmbunătățește funcția endotelială prin creșterea biodisponibilității NO (Figura 17-7). Efectul pozitiv al antrenamentului fizic pare să fie limitat la extremitatea expusă antrenamentului fizic. Efectul benefic al antrenamentului se pierde rapid în câteva săptămâni după încheierea antrenamentului.3 Aceste observații sugerează că funcția endotelială este reglată local și modulată de amploarea activității fizice zilnice. Aceste efecte benefice ale antrenamentului fizic au fost acum demonstrate de diferite grupuri în controale sănătoase,108 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică,109,110 boală coronariană,111 hipercolesterolemie,112 și hipertensiune arterială113 în rezistența periferică109,110 împreună cu arterele conducte3 și în circulația coronariană. a eNOS, EC-SOD și posibilă mobilizarea celulelor progenitoare endoteliale.111a Efectul antrenamentului fizic asupra EC-SOD pare să fie dependent de reglarea în sus a eNOS, deoarece activitatea EC-SOD este redusă la șoarecii knockout eNOS, dar poate fi crescută prin antrenamentul fizic asociat cu creșterea expresiei genei eNOS și cu insuficiență cardiacă/activitate cronică crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă/ACE.114 arterioscleroza,58,115 conducând la creșterea formării angiotensinei II și la creșterea inactivarii bradikininei endogene, ducând la scăderea nivelului de NO. În schimb, stresul pur crescut reduce expresia genei ACE și are ca rezultat creșterea activității NO.110 Deoarece NO are efecte profunde asupra structurii și remodelării vasculare, modificările induse de efort în fluxul sanguin pot afecta nivelurile de NO prin modificări ale activității ACE, cu modificări favorabile în structura vasculară. Deși există unele dovezi experimentale că mecanismul este important în modelele animale de arterioscleroză (adică normalizarea structurii vasculare și creșterea diametrului lumenului arterial interior)117, nu există date care să susțină acest mecanism în insuficiența cardiacă experimentală sau clinică.

Anomalii ale răspunsului muscular neted vascular în insuficiența cardiacă cronică

Dincolo de răspunsurile vasculare afectate dependente de endoteliu, este posibil ca răspunsurile mușchiului neted vascular subiacent la vasodilatatoare, cum ar fi oxidul nitric sau

Insuficiență cardiacă

Disfuncția endotelială
a afectat disponibilitatea NO

adenozina, este alterată în insuficiența cardiacă cronică severă. Oxidul nitric stimulează guanilil ciclaza din celulele musculare netede vasculare, iar creșterea rezultată a cGMP duce la relaxare musculară, provocând vasodilatație. Este de imaginat că o reacție redusă a acestui sistem la stimularea cu oxid nitric ar putea contribui, de asemenea, la disfuncția vasodilatatoare în insuficiența cardiacă cronică. Un răspuns redus la nitroglicerină a fost observat pentru prima dată de Zelis și colab.15 în studiul lor de referință al circulației periferice în 1968. Unele studii mai recente nu au găsit diferențe semnificative în răspunsurile vasculare la donatorii cu acțiune directă de oxid nitric sau vasodilatatoare independente de endoteliu; cu toate acestea, caracteristicile clinice ale acestor pacienți au fost diferite (adică, mai puțin edematoase și într-o stare mai compensată). Observațiile inițiale au fost confirmate la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (adică, nitroglicerina a dus la o creștere semnificativ mai mică a vitezei medii a fluxului sanguin al arterei superficiale după perfuzia intraarterială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în comparație cu subiecții de control). Prin urmare, o reacție redusă a mușchiului neted vascular la vasodilatația nespecifică sau mediată de cGMP dependentă de oxid nitric pare să reprezinte un factor care contribuie la insuficiența cardiacă cronică severă.

Dincolo de capacitatea vasodilatatoare afectată în insuficiența cardiacă, în insuficiența cardiacă pot apărea sinteze și eliberare îmbunătățite de factor vasoconstrictiv vascular (adică, care provine din calea metabolică a ciclooxigenazei).59-118-119 În acest sens, pacienții cu insuficiență cardiacă cronică au prezentat un răspuns tocit la acetilcolină în comparație cu aceste experimente de control cu inhibarea ciclooxigenei. cu indometacin, răspunsurile vasodilatatoare la acetilcolină au fost neschimbate la subiecții normali, dar au crescut semnificativ la pacienți. În ciuda acestei îmbunătățiri, răspunsul a fost încă

semnificativ atenuat în comparaţie cu subiecții normali.34 În plus, perfuzia intraarterială de nitroprusiat de sodiu la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică trataţi cu aspirină a dus la o vasodilataţie semnificativ mai mare în comparaţie cu pacienţii care nu au fost pretrataţi cu aspirină. circulația periferică a pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. Un astfel de efect poate reduce efectele vasodilatatoare atât ale oxidului de azot endogen eliberat de agoniştii endoteliali, cum ar fi acetilcolina, cât şi ale oxidului de azot exogen derivat din donatori de oxid de azot, cum ar fi nitroprusiatul de sodiu sau nitroglicerina.

Astfel, există dovezi abundente că insuficiența cardiacă cronică este asociată cu funcția vasodilatatoare dependentă de endoteliu a rezistenței periferice și arterelor conducte. Această vasodilatație dependentă de endoteliu afectată este în mare măsură secundară unei biodisponibilitati reduse a oxidului nitric. Cu toate acestea, se pare că funcția endotelială afectată în insuficiența cardiacă cronică este multifactorială, incluzând expresia redusă a sintetazei oxid nitric endotelial, limitările substratului L-argininei, activarea sistemului renină-angiotensină și stresul oxidant îmbunătățit, reducând și mai mult disponibilitatea oxidului nitric.

IMPLICAȚII FUNCȚIONALE PENTRU PACIENȚII CU CRONIC

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Deoarece funcția vasodilatatoare endotelială este implicată în controlul perfuziei tisulare, se pune întrebarea dacă eliberarea afectată de oxid nitric indusă de efort contribuie la reducerea capacității de efort aerob și la agravarea remodelării VS la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Mai mult, ar fi important de știut dacă îmbunătățirea funcției endoteliale crește capacitatea de efort în insuficiența cardiacă cronică.

Funcția endotelială în insuficiența cardiacă

FIGURA 17-8 Rolul funcției endoteliale în insuficiența cardiacă.

Dacă da, endoteliul ar reprezenta o țintă terapeutică atractivă la acești pacienți (Figura 17-8).

Efectele benefice ale antrenamentului fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică sunt stabilite și sunt asociate cu îmbunătățirea funcției vasodilatatoare endoteliale. Au fost propuse mai multe mecanisme pentru a explica beneficiul clinic al antrenamentului fizic, inclusiv îmbunătățirea funcției diastolice a ventriculului stâng, a echilibrului autonom și a funcției ventilatorii și/sau a mușchilor scheletici. În special, atrofia mușchilor scheletici, metabolismul afectat și capacitatea oxidativă redusă a mușchilor scheletici par să contribuie la capacitatea redusă de efort în insuficiența cardiacă cronică. Antrenamentul fizic îmbunătăţeşte forţa de contracţie, metabolismul şi capacitatea oxidativă a muşchilor scheletici. Forţa de contracţie în muşchiul scheletic este modulată de oxidul de azot prin

activarea redusă de Ca2+ a filamentelor de actină, rezultând scăderea sensibilității miofibrilare la calciu.120 Fibrele musculare scheletice exprimă două izoforme ale sintetazei de oxid nitric: neuronală și endotelială. În insuficiența cardiacă cronică, s-a demonstrat că expresia sintetazei oxid nitric inductibil apare în mușchiul scheletic al pacienților.121 Prin urmare, disponibilitatea crescută a oxidului nitric în mușchiul scheletic poate reduce forța contractilă la acești pacienți. În plus, oxidul nitric endogen eliberat de endoteliul microvascular joacă un rol important în modularea respirației celulare în mușchiul scheletic.122 Suprimarea consumului de oxigen tisular ca răspuns la bradikinină (care stimulează probabil eliberarea endotelială a oxidului nitric) este tocită în mușchiul scheletic cu insuficiență cardiacă defectuoasă. modularea mediată de oxid a consumului tisular de oxigen în mușchiul scheletic după dezvoltarea insuficienței cardiace. Este de conceput că biosinteza defectuoasă a oxidului nitric în mușchii scheletici poate fi îmbunătățită prin antrenament fizic. În mod interesant, păstrarea funcției vasodilatatoare endoteliale prin antrenamentul fizic este asociată cu menținerea hemodinamicii de repaus și atenuarea manifestărilor clinice ale insuficienței cardiace124, în concordanță cu ideile că efectele benefice ale antrenamentului fizic sunt mediate parțial de mecanismele endoteliale.

Relația semnificativă dintre îmbunătățirea funcției endoteliale și capacitatea de efort susține ideea că îmbunătățirea funcției endoteliale contribuie la creșterea capacității de efort, mai ales că există dovezi experimentale care sugerează că fluxul sanguin la nivelul membrelor în timpul efortului este dependent de oxidul nitric. Există o fiziologie complexă pentru hiperemie, efort și oxid nitric. Rolul oxidului de azot în creșterea indusă de efort a fluxului sanguin rămâne încă controversat, iar efectele inhibării sintezei de oxid nitric în acest sens sunt în cel mai bun caz modeste. Creșterile fluxului sanguin în timpul efortului sau în urma ocluziilor arteriale sunt mediate de mai mulți mediatori și este necesară blocarea mai multor sisteme pentru a atenua hiperemia reactivă. La indivizii normali, capacitatea vasodilatatoare de vârf poate fi crescută prin antrenament fizic, fără a influența activitatea bazală sau stimulată a sistemului vasodilatator al oxidului nitric,126 deși antrenamentul fizic mărește, fără îndoială, sinteza endotelială a oxidului nitric și dilatarea dependentă de flux a arteriolelor mușchilor scheletici prin oxid nitric și prostaglandine, o creștere a rezervei de oxid nitric și a fluxului hiperactiv. observat atât la animale, cât și la om. De fapt, pregătirea fizică la pacienți a fost asociată cu creșteri ale fluxului sanguin al mușchilor scheletici în timpul exercițiului, hiperemie reactivă și consum maxim de oxigen, posibil prin îmbunătățirea conducerii și creșterii vasculare. Într-adevăr, un studiu recent a observat că răspunsurile vasodilatatoare crescute după ocluzia arterială și stimulii dependenți de endoteliu în urma antrenamentului fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică nu se corelează, sugerând că determinanții fluxului sanguin hiperemic reactiv de vârf și vasodilatația dependentă de endoteliu nu sunt legați. fluxul sanguin al mușchilor scheletici prin afectarea distribuției fluxului sanguin în interiorul mușchilor scheletici. Interesant este că un studiu pilot recent a sugerat că antrenamentul intens la intervale aerobice este substanțial mai eficient în comparație cu exercițiul moderat moderat în restabilirea vasodilatației dependente de endoteliu la pacienții cu CHF109a; cu toate acestea, acest lucru trebuie confirmat într-un studiu mai amplu. Antrenamentul intens de exerciții a fost asociat și cu un efect benefic mai pronunțat asupra remodelării cardiace.109a

În insuficiența cardiacă cronică, subperfuzia mușchilor scheletici apare predominant în mușchii care lucrează oxidativ.8 Inhibarea sintezei de oxid nitric de către esterul metilic al L-nitro-argininei (l-NAME) este cea mai eficientă în limitarea fluxului sanguin la mușchii care lucrează oxidativ, dar efectul inhibitor al l-NAME asupra fluxului sanguin în aceste fibre musculare pare a fi atenuat în fluxul sanguin cronic în insuficiența cardiacă129. Mușchiul scheletic pare să apară în insuficiența cardiacă cauzată de disfuncția endotelială, posibil secundară decondiționării cronice. Se poate specula că livrarea îmbunătățită de oxigen cu antrenament fizic este legată parțial de inversarea relaxării afectate dependente de endoteliu în fibrele musculare oxidative. În acest sens, este de remarcat faptul că activitatea neuronale NO sintetazei poate fi supraregulată prin antrenament de anduranță.

Oxidul nitric este, de asemenea, implicat în reglarea centrală a fluxului simpatic, crescând posibilitatea ca atât sinteza neuronală, cât și cea endotelială de oxid nitric să contribuie la reglarea tonusului vasomotor.

Mai multe alte intervenții care vizează endoteliul au fost studiate în insuficiența cardiacă cronică. S-a demonstrat că inhibarea ECA îmbunătățește vasodilatația dependentă de endoteliu.69-131 În consecință, este de imaginat că efectele benefice asociate ale inhibitorilor ECA asupra fluxului sanguin indus de efort și capacității de efort în insuficiența cardiacă9 sunt, parțial, cauzate de vasodilatația îmbunătățită dependentă de endoteliu. Antioxidanții precum vitamina C sunt eficienți în restabilirea vasodilatației dependente de endoteliu53; cu toate acestea, potențialul lor de îmbunătățire a capacității de efort este limitat.132

În concluzie, disfuncția endotelială poate juca un rol în redistribuirea fluxului sanguin în timpul efortului și în mod negativ

o'

⍰

5'

eu

n> tu

3 ?

c"

afectează capacitatea de efort. Condiții precum insuficiența cardiacă cronică care reduc disponibilitatea oxidului nitric derivat din endoteliu afectează, de asemenea, răspunsul normal al fluxului sanguin indus de efort. Acest lucru, la rândul său, poate duce la diminuarea capacității de efort.

IMPLICAȚII PROGNOSTICE ALE DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE

Acum există dovezi acumulate care sugerează că o vasodilatație mediată de oxid nitric poate avea implicații prognostice la pacienții cu ICC. Într-adevăr, afectarea vasodilatației dependente de endoteliu a fost asociată cu un risc crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă și deces la pacienții cu ICC (Figura 17-9).133-135. Astfel, într-un număr limitat de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și studii de vasomoție mediată de endoteliu, a fost demonstrată o corelație între disfuncția endotelială și decesul cu diferite tehnici cardiovasculare, folosindu-se de diferite tehnici de evoluție cardiovasculară. funcția. Trebuie remarcat, totuși, că numărul de evenimente cardiovasculare a fost destul de mic în toate aceste studii.

Datele experimentale, totuși, sugerează că NO sintaza endotelială (și, în consecință, funcția endotelială) este importantă pentru rezultatul în infarctul miocardic. În acest sens, un studiu experimental recent a arătat că șoarecii lipsiți de NO sintaza endotelială au o rată de supraviețuire substanțial redusă după un infarct miocardic.136 Mai mult, am observat că efectele benefice induse de statine asupra rezultatului după infarctul miocardic au fost dependente de NO sintaza endotelială, deoarece nu au fost observate la animalele cu deficit de eNOS37.

REFERINȚE

Francis, GS, Benedict, C., Johnstone, DE, și colab. (1990). pentru anchetatorii SOLVD. Comparația activării neuro-endocrine la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă cu și fără insuficiență cardiacă congestivă. Circulație, 82, 1724-1729.

Cody, RJ, Atlas, SA, Laragh, JH, et al. (1986). Factorul natriuretic atrial la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă: niveluri plasmatice și răspunsuri renale, hormonale și hemodinamice la perfuzia de peptide. J Clin Invest, 78, 1362-1374.

Hornig, B., Maier, V., & Drexler, H. (1996). Antrenamentul fizic îmbunătățește funcția endotelială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 93, 210-214.

Wilson, JR, Rayos, G., Yeoh, TK și colab. (1995). Disocierea dintre consumul maxim de oxigen la efort și disfuncția hemodinamică la potențialii candidați la transplant de inimă. J Am Coll Cardiol, 26, 429-435.

Chomsky, DB, Lang, CC, Rayos, GH și colab. (1996). Hemodinamica testelor de efort. Un instrument valoros în selecția candidaților la transplant cardiac. Circulation, 94, 3176-3183.

Wilson, JR, Martin, JL, Schwartz, D., și colab. (1984). Intoleranța la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rolul fluxului nutritiv afectat la mușchiul scheletic. Circulation, 69, 1079-1087.

Zelis, R., Longhurst, J., Capone, RJ, și colab. (1974). O comparație a fluxului sanguin regional și a utilizării oxigenului în timpul exercițiului dinamic al antebrațului la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 50, 137-143.

Drexler, H., Faude, F., Hoing, S., et al. (1987). Distribuția fluxului sanguin în mușchiul scheletic în timpul efortului în prezența insuficienței cardiace cronice: efectul milrinonei. Circulation, 76, 1344-1352.

Drexler, H., Banhardt, U., Meinertz, T., şi colab. (1989). Efecte contrastante periferice pe termen scurt și pe termen lung ale inhibiției enzimei de conversie la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Circulation, 79, 491-502.

Sullivan, MJ, Knight, JD, Higginbotham, MB, și colab. (1989). Relația dintre hemodinamica centrală și periferică în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 80, 769-781.

LeJemtel, TH, Maskin, CS, Lucido, D., et al. (1986). Eșecul creșterii fluxului sanguin maxim al membrelor ca răspuns la exercițiul cu un picior față de exercițiul cu două picioare la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Circulation, 74, 245-251.

McMurray, JJ, Ray, SG, Abdulla, I., și colab. (1992). Endotelina plasmatică în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 85, 1374-1379.

Giaid, A., Yanagisawa, M., Langleben, D., et al. (1993). Exprimarea endotelinei-1 în plămânii pacienților cu hipertensiune pulmonară. N Engl J Med, 328, 1732-1739.

Kiowski, W., Bertel, O., Sutsch, G., et al. (1995). Efectele vasodilatatoare ale antagonistului receptorului endotelinei-1 bosentan la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. J Am Coll Cardiol, 25, 296A (rezumat).

Zelis, R., Mason, DT, & Braunwald, E. (1968). O comparație a efectelor stimulilor vasodilatatori asupra vaselor de rezistență periferice la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Clin Invest, 47, 960-970.

Wilson, JR, & Ferraro, N. (1985). Efectul sistemului renină-angiotensină asupra circulației membrelor și metabolismului în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 6, 556-563.

Jeserich, M., Pape, L., Just, H., et al. (1995). Efectul inhibiției ACE pe termen lung asupra funcției vasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am J Cardiol, 76, 10791082.

Grupul de cercetare multicentric Captopril. (1983). Un studiu controlat cu placebo al captoprilului în insuficiența cardiacă cronică refractară. J Am Coll Cardiol, 2, 755-763.

Geisterfer, AAT, Peach, MJ și Owens, GK (1988). Angiotensina II induce hipertrofia și nu hiperplazia celulelor musculare netede aortice de șobolan de cultură. Circ Res, 62, 749756.

Schieffer, B., Wollert, K., Berchthold, M., şi colab. (1995). Dezvoltarea și prevenirea modificărilor structurale ale mușchilor scheletici după infarctul miocardic experimental. Am J Physiol, 269, H1507-H1513.

Sinoway, LI, Minotti, J., Musch, T., et al. (1987). Vasodilatația metabolică îmbunătățită secundară terapiei diuretice în insuficiența cardiacă congestivă decompensată secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 60, 107-111.

Drexler, H., Riede, U., Munzel, T., şi colab. (1992). Alterări ale mușchiului scheletic în insuficienţa cardiacă cronică. Circulaţie, 85, 1751-1759.

Vane, JR, Anggard, EE și Botting, RM (1990). Funcțiile de reglare ale endoteliului. N Engl J Med, 323, 27-36.

Drexler, H., & Lu, W. (1992). Disfuncția endotelială a vaselor de rezistență posterioare în insuficiența cardiacă experimentală. Am J Physiol, 262, H1640-H1645.

Joannides, R., Haefeli, WE, Linder, L., et al. (1995). Oxidul nitric este responsabil pentru dilatarea dependentă de flux a arterelor conducte periferice umane in vivo. Circulation, 91, 1314-1319.

Palmer, RMJ, Ferrige, AG, & Moncada, S. (1987). Oxidul nitric reprezintă activitatea biologică a factorului de relaxare derivat din endoteliu. Nature, 327, 524-526.

Palmer, RMJ, Ashton, DS și Moncada, S. (1988). Celulele endoteliale vasculare sintetizează oxid nitric din L-arginina. Nature, 333, 664-666.

Nathan, C. (1992). Oxidul nitric ca produs secretor al celulelor de mamifere. FASEB J, 6, 3051-3064.

Linder, L., Kiowski, W., Buhler, FR, et al. (1990). Dovezi indirecte pentru eliberarea factorului de relaxare derivat din endoteliu în circulația antebrațului uman in vivo. Răspuns tocit în hipertensiunea esențială. Tiraj, 81, 1762-1767.

Panza, JA, Casino, PR, Kilcoyne, CM, et al. (1993). Rolul oxidului nitric derivat din endoteliu în relaxarea vasculară anormală dependentă de endoteliu a pacienților cu hipertensiune arterială esențială. Circulation, 87, 1468-1474.

Treasure, CB, Vita, JA, Cox, DA, et al. (1990). Dilatarea microvasculară coronariană dependentă de endoteliu este afectată în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 81, 772-779.

Katz, SD, Biasucci, L., Sabba, C., et al. (1992). Vasodilatația mediată de endoteliu afectată în sistemul vascular periferic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 19, 918-925.

Kubo, SH, Rector, TS, Bank, AJ, et al. (1991). Vasodilatația dependentă de endoteliu este atenuată la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 84, 1589-1596.

Katz, SD, Schwarz, M., Yuen, J., și colab. (1993). Vasodilatația mediată de acetilcolină afectată la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Rolul factorilor vasodilatatori și vasoconstrictori derivaţi din endoteliu. Circulaţie, 88, 55-61.

Drexler, H., Hayoz, D., Munzel, T., şi colab. (1992). Funcţia endotelială în insuficienţa cardiacă congestivă cronică. Am J Cardiol, 69, 1596-1601.

Vallance, P., Collier, J., & Moncada, S. (1989). Efectele oxidului nitric derivat din endoteliu asupra tonusului arteriolar periferic la om. Lancet, 2, 997-1000.

Winlaw, DS, Smythe, GA, Keogh, AM și colab. (1994). Creșterea producției de oxid nitric în insuficiența cardiacă. Lancet, 344, 373-374.

Habib, F., Dutka, D., Crossman, D., et al. (1994). Producția îmbunătățită de oxid nitric bazal în insuficiența cardiacă: un alt mecanism vasodilatator contrareglator eșuat? Lancet, 344, 371-373.

Hayoz, D., Drexler, H., Munzel, T., şi colab. (1993). Dilatarea arteriolară mediată de flux este anormală în insuficienţa cardiacă congestivă. Tiraj, 87(suppl. VII), VII-92-VII-96.

Ramsey, MW, & Jones, CJH (1994). Arterele mari sunt mai mult decât conducte pasive. Br Heart J, 72, 3-4.

Teerlink, JR, Clozel, M., Fischli, W., și colab. (1993). Evoluția temporală a disfuncției endoteliale într-un model de șobolan de insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 22, 615-620.

Rubanyi, G., Romero, CJ, & Vanhoutte, PM (1986). Eliberarea indusă de flux a factorului de relaxare derivat din endoteliu. Am J Physiol, 250, H1145-H1149.

Uematsu, M., Ohara, Y., Navas, JP, et al. (1995). Reglarea expresiei ARNm a oxidului nitric sintetazei celulelor endoteliale prin stres de forfecare. Am J Physiol, 269, C1371-C1378.

Smith, CJ, Sun, D., Hoegler, C., și colab. (1996). Expresia genetică redusă a NO sintazei endoteliale vasculare și a ciclooxigenazei-1 în insuficiența cardiacă. Circ Res, 78, 58-64.

Drexler, H., Kastner, A., Strobel, A., și colab. (1998). Expresia, activitatea și semnificația funcțională a sintetazei de oxid nitric inductibil în inima umană defectuoasă. J Am Coll Cardiol, 32, 955-963.

Kichuk, MR, Seyedi, N., Zhang, X., și colab. (1996). Reglarea producției de oxid nitric în microvasele coronare umane și contribuția formării locale de kinin. Tiraj, 94, 44-51.

Katz, SD, Ramanath, R., Berman, JW, și colab. (1994). Corelația fiziopatologică a factorului de necroză tumorală seric crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Relație cu vasodilatația dependentă de oxid nitric în circulația antebrațului. Tiraj, 90, 12-16.

47a. Fichtlscherer, S., Rossig, L., Breuer, S., şi colab. (2001). Antagonismul factorului de necroză tumorală cu etanercept îmbunătăţeşte vasoreactivitatea endotelială sistemică la pacienţii cu insuficienţă cardiacă avansată. Circulation, 104, 3023-3025.

47b. Landmesser, U., Dikalov, S., Price, SR, et al. (2003). Oxidarea tetrahidrobiopterinei duce la decuplarea oxidului nitric sintazei celulelor endoteliale în hipertensiune arterială. J Clin Invest, 111(8), 1201-1209.

47c. Moens, AL, Takimoto, E., Tocchetti, CG, et al. (2008). Inversarea hipertrofiei cardiace și a fibrozei de la suprasolicitarea presiunii de către tetrahidrobiopterina: eficacitatea recuplării oxidului nitric sintetazei ca strategie terapeutică. Circulation, 117(20), 2626-2636.

Aoki, N., Siegfried, M., & Lefer, AM (1989). Efectul anti-EDRF al factorului de necroză tumorală în arterele carotide izolate, perfuzate de pisică. Am J Physiol, 256 (suppl. II), H1509-H1512.

Yoshimuzi, M., Perella, MA, Burnett, JC, et al. (1993). Factorul de necroză tumorală în jos reglează un ARNm endotelial de oxid nitric sintază prin scurtarea timpului de înjumătățire al acestuia. Circ Res, 73, 205-209.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri de circulaţie crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323, 236-241.

Matsabura, T., & Ziff, M. (1986). Eliberare crescută de anioni superoxid din celulele endoteliale umane ca răspuns la citokine. J Immunol, 137, 3295-3298.

Belch, JJF, Bridges, AB, Scott, N. și colab. (1991). Radicali liberi de oxigen și insuficiență cardiacă congestivă. Br Heart J, 65, 245-248.

Hornig, B., Arakawa, N., Kohler, C., și colab. (1998). Vitamina C îmbunătățește funcția endotelială a arterelor conducte la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 97, 363-368.

Griendling, KK, Minieri, CA, Ollerenshaw, JD, et al. (1994). Angiotensina II stimulează activitatea NADH și NADPH oxidază în celulele musculare netede vasculare cultivate. Circ Res, 74, 1141-1148.

54a. Dworakowski, R., Walker, S., Momin, A., et al. (2008). Reducerea superoxidului derivat din nicotinamidă adenin dinucleotidă fosfat oxidază și disfuncție endotelială vasculară în insuficiența cardiacă umană. J Am Coll Cardiol, 51(14), 1349-1356.

54b. Landmesser, U., Spiekermann, S., Dikalov, S., et al. (2002). Stresul oxidativ vascular și disfuncția endotelială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rolul xantinooxidazei și al superoxid dismutazei extracelulare. Circulation, 106(24), 3073-3078.

Mohazzab, HKM, Zhang, X., Kichuk, MR și colab. (1995). Locurile potențiale și modificări ale producției de anioni superoxid în miocitele cardiace umane explantate în defecțiune și fără eșec. Tiraj, 92(suppl. I), 32 (rezumat).

Sole, M., Schimmer, J., Golstein, D., și colab. (1995). Stresul oxidativ contribuie la decompensarea inimii defectuoase. Tiraj, 92(suppl. I), 31 (rezumat).

Prasad, K., Kalra, J., & Bharadwaj, B. (1987). Activitate fagocitară în sângele câinilor cu insuficiență cardiacă cronică. Clin Invest Med, 10, 1354-1357.

Studer, R., Reinecke, H., Muller, B., și colab. (1994). Expresie crescută a genei enzimei de conversie a angiotensinei I în inima umană defectuoasă. J Clin Invest, 94, 301-310.

Mombouli, JV, Illiano, S., Nagao, T., et al. (1992). Potențarea relaxărilor dependente de endoteliu la bradikinină de către inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei I în arterele coronare canine implică atât factori de relaxare, cât și factori hiperpolarizanți derivați de endoteliu. Circ Res, 71, 137-144.

Barrow, SE, Dollerey, CT, Heavey, DJ și colab. (1986). Efectul peptidelor vasoactive asupra sintezei prostaciclinei la om. Br J Pharmacol, 87, 243-247.

Pellacani, A., Brunner, HR, & Nussberger, J. (1994). Kininele plasmatice cresc după inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei la subiecții umani. Clin Sci, 87, 567-574.

Benzing, T., Fleming, I., Blaukat, A., et al. (1999). Ramiprilatul inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei interferează cu sechestrarea receptorului de kinină B2 în membrana plasmatică a celulelor endoteliale native. Tiraj, 99, 2034-2040.

Leeb-Lundberg, LM, Mathis, SA și Herzig, MCS (1994). Antagoniştii bradikininei care stabilizează o stare decuplată a proteinei G a receptorului B2 acţionează ca agonişti inversi în celulele miometriale de şobolan. J Biol Chem, 269, 25970-25973.

Groves, P., Kurz, S., Just, H., et al. (1995). Rolul bradikininei endogene în controlul vasomotor al arterei coronare umane. Circulation, 92, 3424-3430.

Hornig, B., Kohler, C., & Drexler, H. (1997). Rolul bradikininei în mediarea efectelor vasculare ale inhibitorilor ECA la om. Circulation, 95, 1115-1118.

Varin, R., și colab. (2000). Îmbunătățirea funcției endoteliale prin inhibarea cronică a enzimei de conversie a angiotensinei în insuficiența cardiacă. Circulation, 102, 351-356.

Davie, AP, Dargie, HJ și McMurray, JJV (1999). Rolul bradikininei în efectele vasodilatatoare ale losartanului și enalaprilului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tiraj, 100, 268-273.

67a. Witherow, FN, Helmy, A., Webb, DJ și colab. (2001). Bradikinina contribuie la efectele vasodilatatoare ale inhibiției cronice a enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 104, 2177-2181.

Hornig, B., Landmesser, U., Kohler, C., et al. (2001). Efectul comparativ al inhibării ECA și al antagonismului receptorilor angiotensinei II de tip 1 asupra biodisponibilității oxidului nitric la pacienții cu boală coronariană. Rolul superoxid dismutazei. Circulation, 103, 799-805.

Hirsch, H., Bijou, R., Yuen, J., et al. (1993). Vasodilatația indusă de enalapril este atenuată de indometacin în insuficiența cardiacă congestivă și complet eliminată la subiecții normali. Tiraj, 88, I293.

Prasad, A., Tupas-Habib, T., Schenke, WH, et al. (2000). Antagonismul acut și cronic al receptorilor de angiotensină-1 inversează disfuncția endotelială în ateroscleroză. Circulation, 101, 2349.

Warnholtz, A., Nickenig, G., Schulz, E., și colab. (1999). Creșterea producției de superoxid mediată de NADH-oxidază în stadiile incipiente ale aterosclerozei: dovezi pentru implicarea sistemului renină-angiotensină. Tiraj, 99, 2027-2033.

Tsutsumi, Y., Matsubara, H., Masaki, H., et al. (1999). Supraexprimarea receptorului angiotensinei I de tip 2 activează sistemul vascular kinină și provoacă vasodilatație. J Clin Invest, 104, 925-935.

Gohlke, P., Pees, C., & Unger, T. (1998). Stimularea receptorului AT2 crește cGMP ciclic aortic în SHRSP printr-un mecanism dependent de kinină. Hipertensiune arterială, 31, 349-355.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. N Engl J Med, 341, 709-717.

Farquharson, CAJ și Struthers, AD (2000). Spironolactona crește bioactivitatea oxidului nitric, îmbunătățește disfuncția vasodilatatorului endotelial și suprimă conversia vasculară angiotensină I/angiotensină II la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulaţie, 101, 594-597.

Ikeda, U., Kanbe, T., Nakayama, I., et al. (1995). Aldosteronul inhibă sinteza de oxid nitric în celulele musculare netede vasculare de șobolan induse de interleukina-1B. Eur J Pharmacol, 290, 69-73.

Duprez, DA, DeBuyerze, ML, Rietzschel, ER, et al. (1998). Relația inversă între aldosteron și complianța arterelor mari la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cronic. Eur Heart J, 19, 1371-1376.

Ramsey, MW, Goodfellow, J., Jones, CJH, și colab. (1995). Controlul endotelial al distensibilității arteriale este afectat în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 92, 3212-3219.

Schieffer, B., Wollert, KC, Berchthold, M., și colab. (1995). Dezvoltarea și prevenirea modificărilor structurale ale mușchilor scheletici după infarctul miocardic experimental. Am J Physiol, 269, H1507-H1513.

Mulder, P., și colab. (1996). Structura arterei periferice și funcția endotelială în insuficiența cardiacă: efectul inhibării ECA. Am J Physiol, 271, H469-H477.

Creager, MA, Cooke, JP, Mendelsohn, ME și colab. (1990). Vasodilatația afectată a vaselor de rezistență antebrațului la oamenii hipercolesterolemici. J Clin Invest, 86, 228-234.

Nakamura, M., Yoshida, H., Arakawa, N., et al. (1996). Vasodilatația dependentă de endoteliu nu este afectată selectiv la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică secundară bolii valvulare cardiace și bolilor cardiace congenitale. Eur Heart J, 17, 1875-1881.

Saito, R., Nonaka, S., Konishi, H., et al. (1991). Proprietăți farmacologice ale subtipului receptorului de tahikinină în celula endotelială și vasodilatație. Ann N YAcad Sci, 632, 457-459.

Crossman, DC, Larkin, SW, Fuller, RW și colab. (1989). Substanța P dilată arterele coronare epicardice și crește fluxul sanguin coronarian la om. Circulation, 80, 475-484.

McEvan, JR, Benjamin, N., Larkin, S., et al. (1988). Vasodilatația cu peptida legată de gena calcitoninei și prin substanța P: o comparație a efectelor acestora asupra rezistenței și capacității vaselor antebrațelor umane. Circulation, 77, 1072-1080.

Panza, JA, Casino, PR, Kilcoyne, CM, et al. (1994). Vasodilatația dependentă de endoteliu afectată la pacienții cu hipertensiune arterială esențială: dovezi că anomalia nu este la nivelul receptorului muscarinici. J Am Coll Cardiol, 23, 1610-1616.

Holdright, DR, Clarke, D., Fox, K. și colab. (1994). Efectele substanței intracoronare P și acetilcolinei asupra fluxului sanguin coronarian la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică. Eur Heart J, 15, 1537-1544.

Hirsch, AT, Dzau, VJ, Majzoub, JA, et al. (1989). Vasodilatația antebrațului mediată de vasopresină la oameni normali. Dovezi pentru un receptor vascular de vasopresină V2. J Clin Invest, 84, 418-426.

Liard, JF (1994). l-NAME antagonizează vasodilatația indusă de vasopresină V2 la câini. Am J Physiol, 266, H99-H106.

Tagawa, T., Imaizumi, T., Shiramoto, M., et al. (1995). Vasodilatația mediată de receptorul V2 la oameni sănătoși. J Cardiovasc Pharmacol, 25, 387-392.

Rector, TS, Bank, AJ, Tschumperlin, LK, et al. (1996). Vasodilatația antebrațului indusă de desmopresina anormală la pacienții cu insuficiență cardiacă: dependență de activitatea oxidului nitric sintazei. Clin Pharmacol Ther, 60, 667-674.

Hirooka, Y., Egashira, K., Imaizumi, T., et al. (1994). Efectele L-argininei asupra vasodilatației ischemice și induse de acetilcolină a antebrațului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 90, 658-668.

Rector, TS, Bank, AJ, Mullen, KA, et al. (1996). Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al L-argininei orale suplimentare la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 93, 2135-2141.

Chin-Dusting, JPH, Kaye, DM, Lefkovits, J., et al. (1996). Suplimentarea alimentară cu L-argininā nu reușește să restabilească funcția endotelială în arterele de rezistență antebrațului pacienților cu insuficiență cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 27, 1207-1213.

Adams, MR, Forsyth, C., Jessup, W., et al. (1995). L-arginina orală inhibă agregarea trombocitelor, dar nu sporește dilatarea dependentă de endoteliu la bărbații tineri sănătoși. J Am Coll Cardiol, 26, 1054-1061.

Wolf, A., Zalpour, C., Thielmeier, G., et al. (1997). Suplimentarea alimentară cu L-arginină normalizează agregarea trombocitelor la oamenii hipercolesterolemici. J Am Coll Cardiol, 29, 479-485.

Harrison, DG (1997). Mecanisme celulare și moleculare ale disfuncției celulelor endoteliale. J Clin Invest, 100, 2153-2157.

Bode-Boger, SM, Boger, RH, Kienke, S., et al. (1996). Raportul crescut de L-arginina/dimetilarginină contribuie la creșterea producției sistemice de NO de către L-arginina alimentară la iepurii hipercolesterolemici. Biochem Biophys Res Commun, 219, 598-603.

Boger, RH, Bode-Boger, SM, Szuba, A., et al. (1998). Dimetilarginina asimetrică (ADMA): un nou factor de risc pentru disfuncția endotelială. Tiraj, 98, 1842-1847.

Feng, Q., Lu, X., Fortin, AJ, și colab. (1998). Creșterea unui inhibitor endogen al sintezei de oxid nitric în insuficiența cardiacă congestivă experimentală. Cardiovasc Res, 37, 667-675.

Hornig, B., Arakawa, N., Boeger, R., et al. (1998). Nivelurile plasmatice ale ADMA sunt crescute și invers legate de vasodilatația mediată de endoteliu la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică; un nou predictor al funcției endoteliale. Circulație, 17, I-318.

101a. Steppan, J., Ryoo, S., Schuleri, KH, et al. (2006). Arginaza modulează contractilitatea miocardică printr-un mecanism dependent de oxid nitric sintaza 1. Proc Natl Acad Sci USA, 103(12), 4759-4764.

Mac Allister, RJ (1996). Reglarea sintezei de oxid nitric de către dimetilarginina dimetilaminohidrolază. Br J Pharmacol, 119, 1533-1540.

Ito, A., Tsao, PS, Adimoolam, S., et al. (1999). Mecanism nou pentru disfuncția endotelială: dereglarea dimetilargininei dimetilaminohidrolazei. Circulation, 99, 3092-3095.

Drexler, H., Zeiher, AM, Wollschlager, H., și colab. (1989). Vasodilatația arterei coronare dependentă de flux la om. Circulation, 80, 466-474.

Miller, VM și Vanhoutte, PM (1988). Eliberarea sporită a factorului (factorilor) derivați din endoteliu prin creșterea cronică a fluxului sanguin. Am J Physiol, 2455, H446-H451.

Miller, VM, & Burnett, JC, Jr. (1992). Modularea NO și a endotelinei prin creșteri cronice ale fluxului sanguin în arterele femurale canine. Am J Physiol, 261, H103-H108.

Nishida, K., Harrison, DG, Navas, JP, și colab. (1992). Clonarea moleculară și caracterizarea sintetazei consecutive de oxid nitric de celule endoteliale bovine. J Clin Invest, 90, 2092-2096.

Jungersten, L., Ambring, A., Wall, B., et al. (1997). Atât starea fizică, cât și exercițiile acute reglează formarea de oxid nitric la oamenii sănătoși. J Appl Physiol, 82, 760764.

Katz, SD, Yuen, J., Bijou, R., și colab. (1997). Antrenamentul îmbunătățește vasodilatația dependentă de endoteliu în vasele de rezistență ale pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. J Appl Physiol, 82, 1488-1492.

109a. Tjonna, AE, Lee, SJ, Rognmo 0, et al. (2008). Antrenamentul pe intervale aerobice versus exercițiu moderat moderat ca tratament pentru sindromul metabolic: un studiu pilot. Circulation, 118(4), 346-354.

Hambrecht, R., Fiehn, E., Weigl, C., şi colab. (1998). Exercițiul fizic regulat corectează disfuncția endotelială și îmbunătățește capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 98, 2709-2715.

Hambrecht, R., Wolf, A., Gielen, S., et al. (2000). Efectul exercițiului asupra funcției endoteliale coronariene la pacienții cu boală coronariană. N Engl J Med, 342, 454-460.

111a. Sandri, M., Adams, V., Gielen, S., Linke, A., et al. (2005). Efectele exercițiului și ischemiei asupra mobilizării și activării funcționale a celulelor progenitoare derivate din sânge la pacienții cu sindroame ischemice: rezultatele a 3 studii randomizate. Circulation, 111(25), 3391-3399.

Lewis, TV, Dart, AM, Chin-Dusting, JP și colab. (1999). Antrenamentul fizic crește producția bazală de oxid nitric de la antebrațul pacienților hipercolesterolemici. Artioscler Thromb Vasc Biol, 19, 2782-2787.

Higashi, Y., Sasdaki, S., Kurisu, S., et al. (1999). Exercițiul aerobic regulat mărește relaxarea vasculară dependentă de endoteliu la subiecții normotensivi, precum și la subiecții hipertensivi: rolul oxidului nitric derivat din endoteliu. Tiraj, 100, 1194-1202.

Fukai, T., Siegried, MR, Ushio-Fukai, M., et al. (2000). Reglarea superoxid-dismutazei extracelulare de către oxidul nitric în mușchiul neted vascular. J Clin Invest, 105, 1631-1639.

Diet, F., Pratt, RE, Berry, GJ și colab. (1996). Acumulare crescută de ACE tisular în boala coronariană aterosclerotică umană. Circulation, 94, 2756-2767.

Rieder, MJ, Carmona, R., Krieger, JE, et al. (1997). Suprimarea expresiei enzimei de conversie a angiotensinei prin stres de forfecare. Circ Res, 80, 312-319.

Kramsch, DM, Aspen, AJ, et al. (1981). Reducerea aterosclerozei coronariene prin exerciții de condiționare moderată la maimuțe cu dietă aterogenă. N Engl J Med, 305, 1483-1489.

Katusic, ZS, Shepherd, JT și Vanhoutte, PM (1988). Contracții dependente de endoteliu la ionoforul de calciu A23187, acidul arahidonic și acetilcolină în arterele bazilare canine. Stroke, 19, 476-479.

Kaiser, L., Spickard, RC și Olivier, NB (1989). Insuficiența cardiacă deprimă răspunsurile dependente de endoteliu în artera femurală canină. Am J Physiol, 256, H962-H967.

Andrade, FH, Reid, MB, Allen, DG și colab. (1998). Efectul oxidului nitric asupra fibrelor musculare scheletice unice de la șoarece. J Physiol, 509, 577-586.

Riede, ONU, Forstermann, U., Drexler, H., et al. (1998). Sintaza de oxid nitric inductibil în mușchiul scheletic al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 32, 964-969.

Shen, W., Hintze, TH, & Wollin, MS (1995). Oxidul nitric: un mecanism important de semnalizare între endoteliul vascular și celulele parenchimatoase în reglarea consumului de oxigen. Circulation, 92, 1086-1095.

Shen, W., Wollin, MS și Hintze, TH (1997). Modularea defectuoasă a respirației celulare mediată de oxid nitric endogen în mușchiul scheletic canin după dezvoltarea insuficienței cardiace. J Heart Lung Transplant, 16, 1026-1034.

Wang, J., Yi, GH, Knecht, M., și colab. (1997). Antrenamentul fizic modifică patogeneza insuficienței cardiace induse de stimulare prin mecanisme mediate de endoteliu la câinii treji. Circulation, 96, 2683-2692.

Maxwell, AJ, Schauble, E., Bernstein, D., și colab. (1998). Fluxul sanguin la nivelul membrelor în timpul exercițiului este dependent de oxidul nitric. Circulation, 98, 369-374.

Green, DJ, Fowler, DT, O'Driscoll, JG și colab. (1996). Activitatea oxidului nitric derivat din endoteliu în vasele antebrațului jucătorilor de tenis. J Appl Physiol, 81, 943-948.

Koller, A., Huang, A., Sun, D., și colab. (1995). Antrenamentul fizic crește dilatarea dependentă de flux în arteriolele musculare scheletice de șobolan. Rolul oxidului nitric endotelial și al prostaglandinelor. Circ Res, 76, 544-550.

Demopoulos, L., Testa, M., Zulio, M., et al. (1996). Antrenamentul fizic de nivel scăzut îmbunătățește consumul maxim de oxigen la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, în ciuda blocării beta adrenergice pe termen lung, prin îmbunătățirea conductanței vasculare și a creșterii. J Am Coll Cardiol, 27, 754-751.

Hirai, T., Zelis, R., & Musch, TI (1995). Efectele inhibiției oxidului nitric sintetazei asupra răspunsului fluxului sanguin muscular la exerciții fizice la șobolanii cu insuficiență cardiacă. Cardiovasc Res, 30, 469-476.

Balon, TW și Nadler, JL (1994). Eliberarea de oxid nitric este prezentă din preparatele de mușchi scheletici incubați. J Appl Physiol, 77, 2519-2521.

Hornig, B., Arakawa, N., Haussmann, D., et al. (1998). Efecte diferențiate ale quinaprilatului și enalaprilatului asupra funcției endoteliale a arterelor conducte la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 98, 2842-2848.

Nightingale, AK, Crilley, JG, Pegge, NC și colab. (2007). Terapia orală cronică cu acid ascorbic agravează metabolismul mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 9, 287-291.

Fischer, D., Rossa, S., Landmesser, U., et al. (2005). Disfuncția endotelială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică este asociată independent cu incidența crescută a spitalizării, transplantului cardiac sau decesului. Eur Heart J, 26(1), 65-69.

Heitzer, T., Baldus, S., von Kodolitsch, Y., et al. (2005). Disfuncția endotelială sistemică ca un predictor precoce al rezultatului advers în insuficiența cardiacă. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25(6), 1174-1179.

Katz, SD, Hryniewicz, K., Hriljac, I., și colab. (2005). Disfuncția endotelială vasculară și riscul de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 111(3), 310-314.

Scherrer-Crosbie, M., și colab. (2001). Sintaza de oxid nitric endotelial limitează remodelarea ventriculului stâng după infarctul miocardic la șoareci. Circulation, 104, 1286-1291.

Landmesser, U., Engberding, N., Bahlmann, FH, et al. (2004). Îmbunătățirea indusă de statine a mobilizării celulelor progenitoare endoteliale, a neovascularizării miocardice, a funcției ventriculare stângi și a supraviețuirii după infarctul miocardic experimental necesită sintaza endotelială de oxid nitric. Circulation, 110(14), 1933-1999.

CAPITOLUL 18

Alterări ale funcției renale în inimă

Rinichiul este organul major responsabil pentru excreția deșeurilor și a toxinelor și joacă, de asemenea, un rol crucial în controlul homeostaziei fluidelor, electroliților și acido-bazice. În plus, este sursa de renină și eritropoietina și este implicată în formarea vitaminei D. În consecință, insuficiența renală poate afecta funcția organismului în moduri fundamentale prin modificarea mediului intern. În timp ce inima pare a fi principalul vinovat al insuficienței „cardice", rolul rinichiului care contribuie și modifică boala a fost recent evidențiat. Disfuncția renală se poate datora atât insuficienței hemodinamice, cât și bolii renale intrinseci preexistente, care pot afecta negativ funcția cardiacă și pot contribui la patogeneza bolilor cardiovasculare. Important, scăderea ratei de filtrare glomerulară (RFG), de obicei estimată cu ecuații bazate pe creatinina, a apărut ca un predictor independent

puternic al rezultatelor la pacienții cu insuficiență cardiacă (Figura 18-1). o limitare importantă a dozării medicamentelor vasodilatatoare care sunt utilizate în mod obișnuit pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive (ICC).

Aici vom trece în revistă fiziologia și patofiziologia de bază a rinichilor în insuficiența cardiacă, vom discuta despre conceptul emergent al „sindromului cardiorenal" și, în cele din urmă, ne vom concentra asupra strategiilor terapeutice noi care îmbunătățesc căile bazate pe al doilea mesager ciclic de guanozin monofosfat (cGMP).

REGLAREA RENALĂ A SĂRII ȘI A APEI

Rinichii controlează volumul intravascular prin reglarea excreției de sare și apă și primesc aproximativ 25% din debitul cardiac. Un rinichi poate fi împărțit anatomic și fiziologic în cortex, medulă externă și medulară interioară. Nefronul renal unic (Figura 18-2), unul dintre câteva sute de mii care alcătuiesc un rinichi, este unitatea funcțională de bază a rinichiului și include glomerulul, care filtrează sângele, care furnizează ultrafiltratul plasmatic impermeabil în globulul renal normal. și numai în stările de boală devine permeabilă la molecule precum albumina, care atunci când se pierde în urină afectează capacitatea de reglare a volumului intravascular prin reduceri ale presiunii oncotice plasmatice. Pierderea presiunii oncotice plasmatice favorizează formarea edemului, așa cum se întâmplă în stările de boală precum sindromul nefrotic și a fost raportată în ICC severă cu creșteri ale presiunii venoase renale. Într-adevăr, prevalența ridicată a ICC în boala cronică de rinichi poate fi parțial mediată de permeabilitatea glomerulară crescută cu microalbuminurie, cea din urmă fiind o semnătură solidă a riscului cardiovascular crescut.9

Funcția glomerulară este reglată și de presiunea hidrostatică glomerulară, care este controlată de tensiunea arterială și rezistențele vasculare segmentare la nivelul vaselor preglomerulare și postglomerulare (adică arteriolele aferente și eferente). Presiunea de perfuzie renală poate fi redusă prin hipotensiune arterială sistemică ca în IC sau prin boala renovasculară (adică stenoza arterei renale).

simt modificări ale concentrației intratubulare de sodiu, care depinde de RFG și reabsorbția proximală. Livrarea crescută de sodiu în macula densa și în aparatul juxtaglomerular scade secreția de renină, în timp ce scăderea eliberării de sodiu ca urmare a scăderii RFG sau a reabsorbției proximale crescute, așa cum ar apărea în ICC, crește eliberarea de renină.

FIGURA 18-1 Relația proporțională dintre rata de filtrare glomerulară calculată (folosind ecuația Cockcroft-Gault) cu mortalitatea în analiza de supraviețuire ajustată de Cox. Pacienții au avut insuficiență cardiacă (New York Heart Association clasa III sau IV, fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng <35%) și au fost înscriși în studiul randomizat al doilea perspectivă al ibopaminei privind mortalitatea și eficacitatea (PRIME-II), care a investigat ibopamina, agonistul dopaminergic oral. (Cu

permisiunea lui Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Funcția renală, activarea neurohormonală și supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation 2000;102(2):203-210.1)

și activează cascada renină-angiotensină-aldosteron (RAAS).17 Ansa de Henle este deci un segment important al nefronului renal și este responsabilă de reabsorbția sodiului prin modificări directe ale transportului de sodiu și prin modificări ale fluxului sanguin medular renal. Mediatorul final al reglării renale a sodiului este canalul colector, care se află sub influența atât a factorilor natriuretici, cât și a celor antinatriuretice.18 Acestea includ aldosteronul, care favorizează reabsorbția activă a sodiului, și arginina vasopresina, care reglează reabsorbția apei. Factorii natriuretici, cum ar fi peptidele cardiace ANP și BNP (vezi discuția ulterioară), acționează, de asemenea, în principal în nefronul distal. În ICC evidentă, acest segment este copleșit de factori de reținere a sodiului pentru a depăși efectele natriuretice ale ANP și BNP, rezultând o reabsorbție profundă a sodiului și formarea de edem și congestie în continuare. Înțelegerea nefronului unic atât în structură, cât și în funcție oferă perspective asupra abordărilor terapeutice pentru a îmbunătăți GFR, a reduce reabsorbția de sodiu și apă și, prin urmare, pentru a restabili homeostazia adecvată a sodiului și apei. În ceea ce privește terapia, trebuie remarcat faptul că diureticele de ansă acționează în ansa lui Henle, dar nu și în tubul distal sau în canalul colector, astfel încât o parte din sodiul livrat către nefronul distal va fi reabsorbit acolo. Într-adevăr, terapia cronică cu diuretice de ansă poate duce la hipertrofie și hiperplazie a segmentelor distale de nefron.71 În plus, adăugarea diureticelor de tip tiazidic, care acționează în nefronul distal, la diureticele de ansă poate induce o diureză puternică („blocatul nefronului secvențial”).

„SINDROMUL CARDIORENAL”

Având în vedere interdependența inimii și rinichilor și rezultatul aparent mai rău al pacienților cu insuficiență cardiacă cu disfuncție renală coexistentă, a fost propus conceptul de „sindrom cardiorenal” (SRC).19 Într-un sens mai larg, acesta ar putea fi definit ca un sindrom în care fie inima, fie rinichiul nu reușesc să compenseze pentru ciclul funcțional al celuilalt organ vicios, ceea ce va duce în cele din urmă la o afectare a celuilalt organ vicios. decompensarea întregului sistem circulator. Într-un sens mai restrâns, CRS ar putea fi definită ca agravarea funcției renale sau rezistența la diuretice la pacienții tratați pentru IC. Având în vedere că termenul este oarecum vag și nu este definit în mod consecvent, Ronco și colab. au sugerat recent următoarea clasificare20: SRC de tip 1: înrăutățirea bruscă a funcției cardiace (de exemplu,

șoc cardiogen acut sau ICC decompensat) conducând la leziuni renale acute

SRC de tip 2: anomalii cronice ale funcției cardiace (de exemplu, ICC cronică) care cauzează boală renală cronică progresivă

SRC de tip 3: înrăutățirea bruscă a funcției renale (de exemplu, insuficiență cardiacă, aritmie, ischemie)

SRC de tip 4: stare de boală renală cronică (de exemplu, boală glomerulară cronică) care contribuie la scăderea funcției cardiace, hipertrofie cardiacă și/sau risc crescut de evenimente cardiovasculare adverse

SRC de tip 5: afecțiune sistemică (de exemplu, sepsis) care provoacă atât disfuncție cardiacă, cât și renală

Desigur, tipurile de CRS s-ar putea suprapune. În timp ce utilitatea acestei clasificări pentru tratamentul pacientului sau studiul clinic

designul rămâne de stabilit, ilustrează sfera problemei bolii cardiorenale.

Recunoscând că interacțiunea hemodinamică dintre rinichi și inimă nu este suficientă pentru a explica prognosticul nefavorabil al disfuncției renale și cardiace coexistente, Bongartz și colab. au evidențiat „conectori cardiorenali" (adică, factori care afectează negativ atât rinichiul, cât și inima):21

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS).

Deficiență relativă de oxid nitric (NO) în comparație cu speciile reactive de oxigen (ROS)

Inflamaţie

Sistemul nervos simpatic

Există o suprapunere substanțială și o întărire reciprocă între acești factori, contribuind la deteriorarea cardiorenală accelerată la multe niveluri diferite, cum ar fi retenția de sodiu, inflamația, fibroza și hipertrofia ventriculară stângă. O strategie terapeutică ar fi blocarea unora sau a tuturor acestor factori. O strategie alternativă ar fi îmbunătățirea căilor endogene care se opun acestor factori. Creșterea dovezilor arată că sistemul renal cGMP este fundamental în reglarea excreției de sodiu și a RFG. Mai târziu vom discuta despre ceea ce se știe despre cGMP și strategiile terapeutice pentru îmbunătățirea funcției renale și a axei cardiorenale în ICC prin țintirea căilor cGMP în special în rinichi.

AXA CARDIORENALĂ ȘI GMP CICLIC

3', 5'-guanozin monofosfat ciclic (cGMP) este al doilea mesager al sistemelor de semnalizare care utilizează guanilil ciclaze distincte (GC; EC 4.6.1.2), care convertesc guanozin 5'-trifosfat (GTP) în cGMP. După cum este ilustrat în Figura 18-5, sunt GC solubile (GC sensibil la oxid nitric (NO)) cu ligandul său endogen NO, GC-A (numit și receptorul peptidei natriuretice A [NPR-A]) cu liganzii săi endogeni ANP și BNP și GC-B (numit și ligand CNP endogen). Alte GC-uri sunt GC-C (liganzi: guanilina și uroguanilina, enterotoxine termostabile) și GC-D, -E, -F și -G pentru care liganzii endogeni rămân necunoscuți. GMP ciclic afectează activitatea moleculelor efectoare, în special protein kinazele dependente de cGMP (PKG), fosfodiesterazele reglate de cGMP (PDE) și canalele cationice reglate de cGMP. Mai mult, cGMP în sine este, de asemenea, un substrat al mai multor PDE, care hidrolizează cGMP la GMP și astfel termină semnalul cGMP.23

Este important să recunoaștem că, în ciuda faptului că are un al doilea mesager comun, activarea diferitelor căi dependente de cGMP nu va duce neapărat la acțiuni similare. Mai exact, receptorii pot diferi atât în ceea ce privește țesutul, cât și distribuția lor intracelulară. În cadrul celulei, activarea GC-A în comparație cu stimularea sGC crește pool-urile distincte de cGMP care sunt compartimentate de activitatea PDE.24 Aceste constatări sunt în concordanță cu observarea profilurilor de acțiune distincte. Mai exact, ANP, BNP și NO au acțiuni vasodilatatoare, dar numai ANP și BNP sunt natriuretice. În ceea ce privește funcția renală, administrarea intrarenală a inhibitorului de NO sintetaza NG-monometil-L-arginina (l-NMMA) în ICC acută experimentală reduce fluxul sanguin renal fără a afecta RFG și excreția de sodiu, în timp ce blocarea receptorului peptidei natriuretice nu afectează fluxul sanguin renal, ci scade DFG și excreția de sodiu. activarea celulelor musculare a GC-A duce la un răspuns atenuat la sGC și invers.26

CALEA NO-sGC-cGMP: UN MECANISM POTENT DE RENOVASODILAȚARE

GC solubilă (sGG) este o enzimă hem heterodimerică formată dintr-o subunitate a și p și o grupare hem protetică cu un fier feros.27 Legarea NO de fierul hem modifică enzima și crește activitatea catalitică a acesteia. Biodisponibilitatea NO este frecvent redusă în ICC din cauza stresului oxidativ

Degradare

FIGURA 18-6 Schemă care ilustrează trei forme diferite de guanilat ciclază solubilă și răspunsul lor la nitrovasodilatatoare, stimulatori sGC hemedependenți (de exemplu, BAY 41-2272) și activatori sGC independenți de hem (de exemplu, cinaciguat [cunoscut și ca BAY 58-2). Oxidul nitric (NO) și nitrovazodilatatorii stimulează sGC numai atunci când acesta conține fragmentul hem cu un fier feros (Fe2+); în plus, NO și nitrovasodilatatoarele au acțiuni independente de cGMP. BAY 41-2272 activează, de asemenea, numai sGC sensibil la NO, dar fără acțiunile independente de cGMP ale NO și nitrovasodilatatorilor. Cinaciguat activează sGC fără hem, care este insensibil la NO și, de asemenea, inhibă degradarea acestuia. Semnele de întrebare indică faptul că se știe puțin despre tranziția dintre diferitele forme, prevalența lor în sănătate și boală și restabilirea lor potențială la forma redusă, sensibilă la NO. cGMP, guanozin monofosfat ciclic; Fe, fier; sGC, guanilat ciclază solubilă. (De la Boerrigter G, Burnett JC Jr. Guanylat cyclase solubilă: nu este o enzimă plictisitoare. Circulation 2009;119(21):2752-2754.70)

conducând la semnalizarea NO/sGC/cGMP atenuată în țesuturile vasculare și renale, contribuind la disfuncția endotelială. Mai mult, studii recente au arătat că hemul sGC poate fi oxidat sau îndepărtat, făcând enzima insensibilă la NO endogen sau nitrovasodilatatoarele convenționale (Figura 18-6). Această disfuncție endotelială sau vasculară oferă o justificare pentru îmbunătățirea terapeutică a căii NO/sGC/cGMP, care este discutată mai târziu cu activatori sGC convenționali și noi.

Stimularea GC solubilă cu nitrovasodilatatoare a fost utilizată de peste un secol.28 Important, administrarea pe termen lung a nitrovazodilatatoarelor este asociată cu dezvoltarea toleranței și a acțiunilor independente de cGMP, care pot avea acțiuni benefice, dar și dăunătoare. Acțiunile dăunătoare ale nitrovasodilatatoarelor includ stresul oxidativ, toxicitatea mitocondrială, disfuncția endotelială și nitrozarea proteinelor.29-31 Aceste efecte adverse pot fi prevenite parțial de hidralazină, care posedă proprietăți antioxidante. Acest lucru poate explica rezultatele studiilor clinice în care pacienții cărora li s-a administrat o combinație de nitrat (dinitrat de izosorbid) și hidralazină au avut rezultate îmbunătățite în comparație cu un placebo înainte de introducerea inhibitorilor ECA și, mai recent, la afro-americani, chiar și pe lângă terapia cu inhibitori ECA și p-blocante.32-72.

Într-un studiu cheie, Ko et al au raportat în 1994 că molecula YC-1 activează sGC direct (adică, independent de NO), determinând studii să dezvolte astfel de agenți în scopuri terapeutice cardiovasculare, cum ar fi CHF.33 Două noi clase de stimulatori sGC direcți, unul independent de NO, dar dependent de hem, cealaltă, atât NO- cât și heme-dependent, au fost dezvoltate atât de NO- cât și de heme au fost compuse puternice, independente de sistemul renal și vasodila. Prima clasă stimulează sGC doar dacă fierul hem este în stare feroasă (Fe^{2+}), în timp ce clasa din urmă stimulează enzima în mod preferențial atunci când hemul este absent.34

Primul stimulator sGC independent de NO, dar hemedependent disponibil pe cale orală care va fi descris este BAY 41-2272.35 Acest nou agent se leagă de un situs reglator al sGC și îl activează sinergic cu NO și poate fi astfel considerat un „sensibilizant la NO". În ICC experimental indusă de stimularea rapidă a ventriculului drept, BAY 41-2272 a scăzut presiunea arterială medie, presiunea capilară pulmonară și rezistențele vasculare sistemice și renale și a crescut debitul cardiac și fluxul sanguin renal36. Această diferență ar putea fi explicată prin recunoașterea faptului că BAY 41-2272 acționează sinergic cu NO, care poate fi mai abundent în artere decât în vene. În schimb, nitroglicerina este bioactivată preferențial în vene. Optimizarea ulterioară a medicamentelor a condus la dezvoltarea riociguatului, care se află în prezent în studii clinice pentru hipertensiunea pulmonară.37

Primul activator sGC independent de NO și hem raportat este cinaciguat (denumit și BAY 58-2667), care activează sGC deoarece concurează și înlocuiește fragmentul de hem, care în stare nenitrozilată inhibă activitatea enzimatică. totuși, cinaciguatul stabilizează enzima fără hem și previne degradarea acesteia.39 Stasch și colab. au raportat că, în diferite afecțiuni cardiovasculare experimentale, potența nitrovasodilatatoarelor a fost redusă, în timp ce a fost crescută pentru cinaciguat, sugerând puternic o prevalență crescută a sGC oxidat sau fără hem. disfuncția celulelor musculare netede endoteliale și vasculare în ICC.

Cinaciguatul are, de asemenea, un efect aditiv cu NO și scade tensiunea arterială la șobolani și canini sănătoși. În ICC indusă de stimulare experimentală, cinaciguatul a fost un puternic renovazodilatator și a avut acțiuni hemodinamice similare cu nitroglicerinei, cu reduceri ale presiunii medii arteriale și capilare pulmonare, rezistență vasculară sistemică și renală și creșteri ale debitului cardiac și ale fluxului sanguin renal (Figura 18-7).41 Spre deosebire de BAY 41-2272, presiunea arterială dreaptă a scăzut. GFR și excreția urinară de sodiu s-au păstrat în ciuda acțiunilor hipotensive. De asemenea, nu a existat nicio activare a reninei sau aldosteronului, în timp ce ANP și BNP au scăzut, în concordanță cu descărcarea cardiacă.

Prin urmare, Cinaciguat prezintă proprietăți cardiorenale promițătoare în ICC experimental și păstrează funcția renală. Cel mai recent, a fost raportat un studiu de dovadă a conceptului, neorbit, necontrolat. În mod specific, Lapp și colab. au evaluat efectul cinaciguatului asupra statusului hemodinamic și simptomatic la pacienții internați în spital cu ICC decompensat acut, simptome de clasa III/IV NYHA, PCWP de 18 mm Hg sau mai mult, farmacoterapie parenterală și monitorizare hemodinamică invazivă. debitul cardiac a crescut. O reducere a PCWP de 4 mm Hg a fost atinsă în 53%, 83% și 90% după 2, 4 și, respectiv, 6 ore, care a fost asociată cu o îmbunătățire a stării simptomatice, evaluată printr-un scor de dispnee. Acest studiu arată că, de asemenea, în ICC umană există un grup de sGC oxidat sau fără heme care poate fi activat de cinaciguat cu reducere favorabilă a preîncărcării și postîncărcării cardiace, justificând studii suplimentare privind în special rinichi.

CĂILE PEPTIDELOR NATRIURETICE: ACTIVATORI AI CICLAZELOR DE GUANILIL PARTICULAȚILOR RENALE

Peptidele natriuretice ANP și BNP sunt secretate de inimă ca răspuns la supraîncărcarea cardiacă, cum ar fi CHF și prin intermediul GC-A stimulează producția de cGMP. Au acțiuni natriuretice, diuretice, vasodilatatoare și de suprimare a reninei și aldosteronului care ajută la descărcarea inimii. Mai mult, ANP și BNP au antihipertrofice, antifibrotice,

FIGURA 18-7 Efectul administrării de cinaciguat (BAY 58-2667) asupra (A) presiunii arteriale medii (MAP), (B) rezistenței vasculare sistemice, (C) presiunii atriale drepte (RAP), (D) presiunii capilare pulmonare (PCWP), (E) debitului cardiac (CO) și (F) fluxului sanguin renal (RBF). * Indică P <.05 comparativ cu valoarea inițială. (Din Boerrigter G, Costello-Boerrigter LC, Cataliotti A, et al. Targeting heme-oxidized soluble guanilat cyclase in experimental heart failure. Hypertension 2007;49(5):1 128-1 133.41)

și proprietăți lusitropice pozitive.43-45 CNP de origine endotelială funcționează prin activarea NPR-B și este o peptidă mai autocrină/paracrină în controlul celulelor endoteliale/celule musculare netede vasculare, cu acțiuni vasodilatatoare, în special în circulația venoasă.46 CNP, totuși, nu este natriuretic. Important, în stadiile CHF mai avansate, răspunsul la NP-urile endogene și exogene este tocit, ceea ce poate fi depășit cel puțin parțial prin administrarea de NP-uri exogene, oferind o justificare pentru creșterea farmacologică a sistemului NP. Acest lucru este posibil în diferite moduri (de exemplu, administrarea de NP-uri exogene sau prelungirea bioactivității NP-urilor endogene prin inhibarea degradării lor [vezi Figura 18-2]).

PEPTIDA NATRIURETICĂ DE TIP B

Sprijinirea utilizării BNP ca terapie în ICC umană au fost studii în ICC experimentală, dintre care unul a raportat că BNP a crescut răspunsul diuretic și natriuretic la furosemid, a crescut RFG și a prevenit creșterea aldosteronului indusă de furosemid în monoterapie.47 Nesiritida este o formă recombinată de BNP uman și a fost aprobată pentru tratamentul CHF acut și decompensat în Statele Unite ale Americii (Cap.2001). 43 și 44). În studiul VMAC, care a condus la aprobarea BNP de către FDA, nesiritida a dus la o scădere mai mare a presiunii capilare pulmonare la 3 și 24 de ore în comparație cu un placebo și nitroglicerină, deși starea simptomatică nu a fost îmbunătățită în comparație cu nitroglicerina. creatinina serică și mortalitatea.49-50 Mecanismul acestor constatări este neclar, dar este posibil ca doza de nesiritidă administrată, în special bolusul, să fi contribuit la hipotensiune arterială, care din cauza timpului de înjumătățire al BNP ar fi mai prelungită în comparație cu, de exemplu, nitroglicerina. Studiile mici ulterioare nu au raportat nicio indicație pentru efectele renale dăunătoare sau benefice ale nesiritidei în ICC decompensat acut.51-54

Sprijinirea utilizării BNP ca terapie în ICC umană au fost studiile în ICC experimental, dintre care unul a raportat important, în studiul NAPA, nesiritid sau placebo (n = 138) au fost administrate pacienților cu o fracție de ejecție a ventriculului stâng de 40% sau mai puțin, supuși unei intervenții chirurgicale bypass cu bypass cardiopulmonar anticipat (Figura 18-8).

randomizat la nesiritide a avut o creștere mai mică a creatininei serice, producție mai mare de urină, spitalizare mai scurtă și o mortalitate mai mică de 180 de zile. În mod similar, într-un studiu al pacienților cu funcție renală redusă supuși unei intervenții chirurgicale de bypass cardiac, randomizarea la nesiritida în comparație cu controlul a îmbunătățit funcția renală postoperatorie.56 O altă indicație posibilă în care sunt urmărite studii este nesiritida ca tratament pentru ameliorarea remodelării după un infarct miocardic în efortul de a reduce CHF, ceea ce este susținut de un raport recent, care demonstrează proprietățile cardioprotectoare ale BNP. Studiul ASCEND cu 7000 de pacienți se apropie de finalizare, abordând siguranța și eficacitatea BNP.58

PEPTIDE NATRIURETICE HIMERICE: CD-NP

Veninul de șarpe a fost sursa mai multor peptide care au fost utile în dezvoltarea medicamentelor cardiovasculare și includ agenți precum inhibitorul ACE captopril și antagonistul glicoproteinei IIb/IIIa eptifibatida. Schweitz și colab. au raportat acțiunile biologice in vitro ale unei peptide nou descoperite, peptida natriuretică Dendroaspis (DNP), care a fost izolată din veninul mambei verzi. DNP, ca ANP și BNP, activează GC-A și se leagă de receptorul de clearance al peptidei natriuretice, dar nu activează GC-B. GC-A și receptorul de clearance al peptidei natriuretice, dar nu GC-B.59 Am raportat că DNP in vivo era puternic natriuretic și diuretic și poseda acțiuni de descărcare cardiacă, dar cu proprietăți hipotensive semnificative.60-61 Aceste acțiuni in vivo ale DNP sunt în concordanță cu activarea GC-A, deoarece astfel de efecte imită ANP și BNP, dar nu CNP.

O caracteristică structurală a DNP este că posedă cel mai lung capăt C-terminal al peptidelor natriuretice cunoscute constând din 15 aminoacizi (AA) în comparație cu 5 AA pentru ANP, 6 AA pentru BNP și niciunul pentru CNP. Acest capăt C-terminal lung al DNP poate face DNP foarte rezistent la degradarea de către endopeptidază neutră, care este foarte exprimată în rinichi, contribuind la acțiuni natriuretice și diuretice puternice.62 În plus, lipsa unui capăt C-terminal pentru CNP poate explica observația că dintre cele trei peptide natriuretice endogene cunoscute CNP este cea mai susceptibilă degradare a NEP, care ar putea limita prin acțiunile sale renale,63 degradarea.

Am raportat recent că fuziunea 15 AA C-terminală a DNP pe poziția C-terminală a dus la un NP himeric sintetic care in vivo poseda acțiunile de descărcare cardiacă ale CNP cu proprietăți hipotensive minime în comparație cu BNP, împreună cu efectele renale suplimentare ale natriurezei și diurezei (Figura 18-9). vitro în activarea cGMP în fibroblastele cardiace și inhibarea proliferării celulare. Mai mult, studiile in vitro au raportat, de asemenea, că CD-NP activează atât GC-A, cât și GC-B (B>A).65 Astfel, acest NP himeric posedă eficacitate și siguranță potențial benefice pentru tratamentul stărilor de boală cardiorenală, cum ar fi CHF. Un prim studiu la om a fost finalizat recent la subiecți umani normali și a demonstrat activarea plasmei și

cGMP urinar, natriureza și supresia aldosteronului cu acțiuni minime asupra presiunii arteriale.00 În prezent sunt în curs de desfășurare studii pe oameni în ICC.

INHIBIREA FOSFODIESTERAZEI

Acum este bine stabilit că semnalul cGMP este efectiv terminat prin acțiunea fosfodiesterazelor specifice (PDE) care hidrolizează cGMP la GMP. Inhibarea izoenzimei PDE5 (de exemplu, cu sildenafil, vardenafil, tadalafil) reduce tonusul vascular în special în corpul cavernos și vascularizația pulmonară, ducând la aplicarea acesteia în disfuncția erectilă și hipertensiunea arterială pulmonară. Într-un model de șoarece de supraîncărcare a presiunii din cauza bandării aortice, sildenafilul cronic a atenuat hipertrofia cardiacă, dilatarea și fibroza și a îmbunătățit funcția cardiacă. Acest lucru a fost asociat cu scăderea activării factorilor hipertrofici, cum ar fi calcineurina, kinaza activată de mitogen ERK1/2, Akt și PI3Ka.

În ICC experimental, inhibarea cronică a PDE5 cu sildenafil a redus rezistența vasculară sistemică și a crescut debitul cardiac, dar nu a afectat presiunile de umplere cardiacă sau funcția renală.08 În plus, inhibarea cronică a PDE5 a crescut răspunsul renal la BNP administrat acut. Această terapie combinată a crescut RFG, a redus și mai mult reabsorbția tubulară a sodiului și a crescut excreția de sodiu și apă. O strategie emergentă pentru optimizarea funcției renale în CHF este de a activa receptorii GC legați de NP și de a inhiba degradarea cGMP de către PDE5. Într-adevăr, am raportat creșterea activității renale PDE5 în CHF experimental, subliniind rațiunea inhibării combinate a NP și PDE5 în CHF pentru a îmbunătăți funcția renală.09

OPTIMIZAREA SEMNALIZĂRII sGC-pCG LA RINCHI ÎN CHF

După cum este ilustrat în Figura 18-5, cGMP este generat prin activarea receptorilor pGC la care se leagă NP-urile sau prin stimularea sGC de către NO. Am investigat recent contribuția căilor renale NP/pGC/cGMP și NO/sGC/cGMP la conservarea funcției renale în ICC acută în care există creșteri acute ale NP circulante împreună cu un sistem renal de NO intact.25 Am folosit un model animal mare de ICC acută. Funcția hemodinamică și tubulară renală au fost evaluate în prezența și absența antagonismului receptorilor endogeni GC sau inhibarea eliberării de NO. Antagonismul particulelor GC a redus GFR și excreția de sodiu, dar nu a modificat fluxul sanguin renal. În schimb, inhibarea NO a scăzut doar fluxul sanguin renal și nu a modificat nici GFR, nici excreția urinară de sodiu. Aceste studii demonstrează roluri distincte pentru căile cGMP (pGC vs. sGC) în conservarea funcției renale în CHF în care GFR și reabsorbția de sodiu sunt mai legate de NP și pGC, în timp ce fluxul sanguin renal este mai legat de NO și sGC. Aceste studii susțin conceptul de „compartimentare fiziologică" a cGMP în rinichi. Astfel, optimizarea căilor cGMP în rinichi ar implica țintirea GC-A/-B și sGC cu inhibarea PDE5. O astfel de strategie este în prezent în curs de definire în ICC experimental cu disfuncție renală severă.

REZUMAT

Disfuncția renală este un predictor independent important al rezultatelor adverse în ICC și reprezintă adesea o provocare terapeutică, subliniind necesitatea unor noi strategii de tratament. GMP ciclic în rinichi este un al doilea mesager vital în reglarea optimă a funcției renale. Sunt disponibile acum medicamente noi pentru a îmbunătăți această cale de semnalizare cu noi stimulatori sGC independenți și dependenți de NO, agoniști GC-A și GC-B și inhibitori PDE. Având în vedere date preclinice și clinice promițătoare, este probabil ca sistemul cGMP să rămână un domeniu atractiv de cercetare și dezvoltare de medicamente. Într-adevăr, în strategiile care vizează funcția cardiorenală în ICC, accentul a fost pus pe antagonizarea sistemelor neuroumorale endogene. Cercetarea ciclică GMP a deschis acum o nouă direcție în terapia CHF, cu o modalitate inovatoare de a îmbunătăți căile de semnalizare care posedă proprietăți de protecție cardiorenală, care garantează cercetări de bază și clinice suplimentare.

REFERINȚE

Hillege, HL, Girbes, AR, de Kam, PJ, et al. (2000). Funcția renală, activarea neurohormonală și supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulație, 102(2), 203-210.

Dries, DL, Exner, DV, Domanski, MJ, et al. (2000). Implicațiile prognostice ale insuficienței renale la pacienții asimptomatici și simptomatici cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 35(3), 081-089.

Hillege, HL, Nitsch, D., Pfeffer, MA, et al. (2000). Funcția renală ca un predictor al rezultatului într-un spectru larg de pacienți cu insuficiență cardiacă. Circulation, 113(5), 071-078.

Smilde, TD, van Veldhuisen, DJ, Navis, G., et al. (2000). Dezavantaje și valoarea prognostică a formulelor de estimare a funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică. Circulation, 114(15), 1572-1580.

Gottlieb, SS, Abraham, W., Butler, J., et al. (2002). Importanța prognostică a diferitelor definiții ale agravării funcției renale în insuficiența cardiacă congestivă. J Card Fail, 8(3), 130-141.

0. Forman, DE, Butler, J., Wang, Y., et al. (2004). Incidența, predictorii la internare și impactul înrăutățirii funcției renale în rândul pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 43(1), 01-07.

Damman, K., Jaarsma, T., Voors, AA, et al. (2009). Atât înrăutățirea în spital, cât și în afara acesteia a funcției renale prezic rezultatul la pacienții cu insuficiență cardiacă: rezultate din studiul coordonator care evaluează rezultatul consilierii și consilierii în insuficiența cardiacă (COACH). Eur J Heart Fail, 11(9), 847-854.

Brenner, BM, Baylis, C. și Deen, WM (1976). Transportul moleculelor prin capilarele glomerulare renale. Physiol Rev, 56(3), 502-534.

Sarafidis, PA și Bakris, GL (2006). Microalbuminuria și boala cronică de rinichi ca factori de risc pentru boli cardiovasculare. Nephrol Dial Transplant, 21(9), 2366-2374.

Damman, K., Navis, G., Smilde, TD și colab. (2007). Scăderea debitului cardiac, congestia venoasă și asocierea cu insuficiență renală la pacienții cu disfuncție cardiacă. Eur J Heart Fail, 9(9), 872-878.

Damman, K., van Deursen, VM, Navis, G., et al. (2009). Creșterea presiunii venoase centrale este asociată cu afectarea funcției renale și mortalitate la un spectru larg de pacienți cu boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 53(7), 582-588.

Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, GS, et al. (2009). Importanța congestiei venoase pentru agravarea funcției renale în insuficiența cardiacă decompensată avansată. J Am Coll Cardiol, 53(7), 589-596.

Burnett, JC, Jr., & Knox, FG (1980). Presiunea interstițială renală și excreția de sodiu în timpul constricției venei renale. Am J Physiol, 238(4), F279-F282.

Winton, F. (1931). Influența presiunii venoase asupra rinichiului izolat de mamifer. J Physiol, 72, 49-61.

Chan, YL, Malnic, G., & Giebisch, G. (1983). Forțele motrice pasive ale fluidului tubular proximal și transportului de bicarbonat: dependența de gradient a secreției de H+. Am J Physiol, 245(5 pt 1), F622-F633.

Schnermann, J. (1998). Complexul de celule juxtaglomerulare în reglarea excreției renale de sare. Am J Physiol, 274(2 pt 2), R263-R279.

Knox, FG, Mertz, JI, Burnett, JC, Jr., şi colab. (1983). Rolul presiunilor hidrostatice și oncotice în reabsorbția renală a sodiului. Circ Res, 52(5), 491-500.

Bengele, HH, Lechene, C. şi Alexander, EA (1980). Transportul de sodiu și clorură de-a lungul canalului colector medular intern: efectul expansiunii saline. Am J Physiol, 238(6), F504-F508.

Shlipak, MG și Massie, BM (2004). Provocarea clinică a sindromului cardiorenal. Circulation, 110(12), 1514-1517.

Ronco, C., Haapio, M., House, AA, et al. (2008). Sindromul cardiorenal. J Am Coll Cardiol, 52(19), 1527-1539.

Bongartz, LG, Cramer, MJ, Doevendans, PA, și colab. (2005). Sindromul cardiorenal sever: „Guyton revizuit". Eur Heart J, 26(1), 11-17.

Boerrigter, G., Lapp, H. și Burnett, JC (2009). Modularea cGMP în insuficiența cardiacă: o nouă paradigmă terapeutică. Handb Exp Pharmacol, 191(191), 485-506.

Conti, M., & Beavo, J. (2007). Biochimia și fiziologia fosfodiesterazelor nucleotidice ciclice: componente esențiale în semnalizarea nucleotidelor ciclice. Annu Rev Bio- chem, 76, 481-511.

Castro, LR, Verde, I., Cooper, DM, et al. (2006). Compartimentarea ciclică de guanozin monofosfat în miocitele cardiace de șobolan. Circulation, 113(18), 2221-2228.

Martin, FL, Supaporn, T., Chen, HH, și colab. (2007). Roluri distincte pentru particulele renale și guanilil ciclazele solubile în menținerea funcției renale în insuficiența cardiacă acută experimentală. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 293(4), R1580-R1585.

Madhani, M., Okorie, M., Hobbs, AJ, et al. (2006). Reglarea reciprocă a guanilat-ciclazelor umane solubile și sub formă de particule in vivo. Br J Pharmacol, 149(6), 797-801.

Schmidt, PM, Schramm, M., Schroder, H., şi colab. (2004). Identificarea reziduurilor implicate în mod crucial în legarea fragmentului hem al guanilat-ciclazei solubile. J Biol Chem, 279(4), 3025-3032.

Brunton, T. (1867). Utilizarea nitritului de amil în angina pectorală. Lancet, 2, 97-98.

Caramori, PR, Adelman, AG, Azevedo, ER, et al. (1998). Terapia cu nitroglicerină crește vasoconstricția coronariană ca răspuns la acetilcolină. J Am Coll Cardiol, 32(7), 1969-1974.

Hess, DT, Matsumoto, A., Kim, SO, şi colab. (2005). S-nitrozilarea proteinei: domeniu și parametri. Nat Rev Mol Cell Biol, 6(2), 150-166.

Munzel, T., Sayegh, H., Freeman, BA, et al. (1995). Dovezi pentru creşterea producției vasculare de anioni superoxid în toleranța la nitrați. Un mecanism nou care stă la baza toleranței și a toleranței încrucișate. J Clin Invest, 95(1), 187-194.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., și colab. (2004). Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 351(20), 2049-2057.

Ko, FN, Wu, CC, Kuo, SC și colab. (1994). YC-1, un nou activator al guanilat-ciclazei trombocitelor. Sânge, 84(12), 4226-4233.

Evgenov, OV, Pacher, P., Schmidt, PM și colab. (2006). Stimulatori și activatori independenți de NO ai guanilat-ciclazei solubile: descoperire și potențial terapeutic. Nat Rev Drug Discov, 5(9), 755-768.

Stasch, JP, Becker, EM, Alonso-Alija, C., și colab. (2001). Loc de reglare independent de NO pe guanilat ciclază solubilă. Nature, 410(6825), 212-215.

Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, LC, Cataliotti, A., et al. (2003). Proprietățile cardiorenale și umorale ale unui nou stimulator de guanilat ciclază solubil direct BAY 41-2272 în insuficiența cardiacă congestivă experimentală. Circulation, 107(5), 686-689.

Grimminger, F., Weimann, G., Frey, R., și colab. (2009). Primul studiu hemodinamic acut al stimulatorului de guanilat ciclază solubil riociguat în hipertensiunea pulmonară. Eur Respir J, 33(4), 785-792.

Schmidt, P., Schramm, M., Schroder, H., şi colab. (2003). Mecanisme de activare independentă de oxid nitric a guanilil ciclazei solubile. Eur J Pharmacol, 468(3), 167174.

Meurer, S., Pioch, S., Pabst, T., şi colab. (2009). Vasodilatatorul independent de oxid nitric salvează guanilat ciclaza solubilă oxidată cu hem de degradarea proteazomală. Circ Res, 105(1), 33-41.

Stasch, JP, Schmidt, PM, Nedvetsky, PI și colab. (2006). Vizează receptorul de oxid nitric oxidat cu hem pentru vasodilatația selectivă a vaselor de sânge bolnave. J Clin Invest, 116(9), 2552-2561.

Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, LC, Cataliotti, A., et al. (2007). Direcționarea guanilat ciclază solubilă oxidată cu hem în insuficiența cardiacă experimentală. Hipertensiune arterială, 49(5), 1128-1133.

Lapp, H., Mitrovic, V., Franz, N., et al. (2009). Cinaciguat (BAY 58-2667) îmbunătățește hemodinamica cardiopulmonară și are un profil de siguranță favorabil la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. Circulation, 119(21), 2781-2788.

Tsuruda, T., Boerrigter, G., Huntley, BK, et al. (2002). Peptida natriuretică cerebrală este produsă în fibroblastele cardiace și induce metaloproteinazele matriceale. Circ Res, 91(12), 1127-1134.

Holtwick, R., van Eickels, M., Skryabin, BV, et al. (2003). Hipertrofie cardiacă independentă de presiune la șoareci cu inactivare restricționată de cardiomiocite a receptorului peptidei natriuretice atriale guanilil ciclază-A. J Clin Invest, 111(9), 1399-1407.

Lainchbury, JG, Burnett, JC, Jr., Meyer, D., și colab. (2000). Efectele peptidelor natriuretice asupra sarcinii și funcției miocardice la câinii normali și cu insuficiență cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278(1), H33-H40.

Stingo, AJ, Clavell, AL, Heublein, DM și colab. (1992). Prezența peptidei natriuretice de tip C în celulele endoteliale umane și plasmă cultivate. Am J Physiol, 263 (4 pt 2), H1318-H1321.

Cataliotti, A., Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, LC, et al. (2004). Peptida natriuretică cerebrală îmbunătățește acțiunile renale ale furosemidului și suprimă activarea aldosteronului indusă de furosemid în insuficiența cardiacă experimentală. Circulation, 109(13), 1680-1685.

VMAC-Investigatori. (2002). Nesiritidă intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287(12), 1531-1540.

Sackner-Bernstein, JD, Skopicki, HA și Aaronson, KD (2005). Risc de înrăutățire a funcției renale cu nesiritidă la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. Circulation, 111(12), 1487-1491.

Sackner-Bernstein, JD, Kowalski, M., Fox, M., et al. (2005). Riscul de deces pe termen scurt după tratamentul cu nesiritid pentru insuficiența cardiacă decompensată: o analiză comună a studiilor controlate randomizate. JAMA, 293(15), 1900-1905.

Witteles, RM, Kao, D., Christopherson, D., și colab. (2007). Impactul nesiritidei asupra funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată și disfuncție renală preexistentă: un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol, 50(19), 1835-1840.

Burnett, JC, Jr. și Korinek, J. (2008). Călătoria tumultoasă a nesiritidei: trecut, prezent și viitor. Circ Heart Fail, 1, 6-8.

Arora, S., Clarke, K., Srinivasan, V., et al. (2007). Efectul nesiritidei asupra funcției renale la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă decompensată. QJM, 100(11), 699-706.

Costanzo, MR, Johannes, RS, Pine, M., et al. (2007). Siguranța diureticelor intravenoase în monoterapie față de diuretice plus terapii vasoactive parenterale la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă acută decompensată: un scor de tendință și o analiză a variabilelor instrumentale folosind baza de date Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 154(2), 267-277.

Mentzer, RM, Jr., Oz, MC, Sladen, RN, et al. (2007). Efectele nesiritidei perioperatorii la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă supuși unei intervenții chirurgicale cardiace: studiul NAPA. J Am Coll Cardiol, 49(6), 716-726.

Chen, HH, Sundt, TM, Cook, DJ și colab. (2007). Nesiritidă în doză mică și păstrarea funcției renale la pacienții cu disfuncție renală supuși unei intervenții chirurgicale de bypass cardiopulmonar: un studiu pilot dublu-orb controlat cu placebo. Circulație, 116(suppl. 11), I134-I138.

Chen, HH, Martin, FL, Gibbons, RJ și colab. (2009). Nesiritida în doză mică în infarctul miocardic anterior uman suprimă aldosteronul și păstrează funcția și structura ventriculare: o dovadă a conceptului. Heart, 95(16), 1315-1319.

Newton, PJ, Betihavas, V. și Macdonald, P. (2009). Rolul peptidei natriuretice de tip b în managementul insuficienței cardiace. Aust Crit Care, 22(3), 117-123.

Schweitz, H., Vigne, P., Moinier, D., și colab. (1992). Un nou membru al familiei peptidelor natriuretice este prezent în veninul mambei verzi (Dendroaspis angusticeps). J Biol Chem, 267(20), 13928-13932.

Lisy, O., Jougasaki, M., Heublein, DM, et al. (1999). Acțiunile renale ale peptidei natriuretice sintetice Dendroaspis. Kidney Int, 56(2), 502-508.

Lisy, O., Lainchbury, JG, Leskinen, H., și colab. (2001). Acțiuni terapeutice ale unei noi peptide sintetice vasoactive și natriuretice, peptida natriuretică Dendroaspis, în insuficiența cardiacă congestivă severă experimentală. Hipertensiune arterială, 37(4), 1089-1094.

Chen, HH, Lainchbury, JG și Burnett, JC, Jr. (2002). Receptorii peptidei natriuretice și endopeptidaza neutră în mediarea acțiunilor renale ale unei noi peptide natriuretice sintetice terapeutice Peptida natriuretică Dendroaspis. J Am Coll Cardiol, 40(6), 1186-1191.

Kenny, AJ, Bourne, A. și Ingram, J. (1993). Hidroliza peptidelor natriuretice ale creierului uman și de porc, urodilatinei, peptidei natriuretice de tip C și a unor liganzi C-receptori binedo-peptidaza-24.11. Biochem J, 291 (pt 1), 83-88.

Lisy, O., Huntley, BK, McCormick, DJ și colab. (2008). Proiectarea, sinteza și acțiunile unei noi peptide natriuretice himerice: CD-NP. J Am Coll Cardiol, 52(1), 60-68.

Dickey, DM, Burnett, JC, Jr. și Potter, LR (2008). Peptide natriuretice bifuncționale noi ca potențiale terapeutice. J Biol Chem, 283(50), 35003-35009.

Lee, CY, Chen, HH, Lisy, O., și colab. (2009). Farmacodinamica unei noi peptide natriuretice de designer, CD-NP, într-un studiu clinic primul la om pe subiecți sănătoși. J Clin Pharmacol, 49(6), 668-673.

Takimoto, E., Champion, HC, Li, M., et al. (2005). Inhibarea cronică a fosfodiesterazei GMP ciclice 5A previne și inversează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 11(2), 214-222.

Chen, HH, Huntley, BK, Schirger, JA, et al. (2006). Maximizarea sistemului renal ciclic 3'-5'-guanozin monofosfat cu inhibarea fosfodiesterazei de tip V și peptida natriuretică exogenă: o nouă strategie de îmbunătățire a funcției renale în insuficiența cardiacă evidentă experimentală. J Am Soc Nephrol, 17(10), 2742-2747.

Supaporn, T., Sandberg, SM, Borgeson, DD și colab. (1996). Răspunsul cGMP tocit la agoniști și activități glomerularciclice îmbunătățite 3’,5’-nucleotidefosfodiesterazei în insuficiența cardiacă congestivă experimentală. Kidney Int, 50(5), 1718-1725.

Boerrigter, G. și Burnett, JC, Jr. (2009). Guanylat ciclază solubilă: nu este o enzimă plictisitoare. Circulation, 119(21), 2752-2754.

Reilly, RF, Ellison, DH (2000). Tubul distal al mamiferelor: fiziologie, fiziopatologie și anatomie moleculară. Physiol Rev, 80, 277-313.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor. N Engl J Med, 314, 1547-1552.

CAPITOLUL 19

Modificări ale mușchilor diafragmatici și scheletici în insuficiența cardiacă

Thierry H. Le Jemtel și Donna M. Mancini

Alterările mușchilor scheletici și diafragmatici au fost revizuite pe larg la pacienți și modele experimentale de insuficiență cardiacă (IC) datorată disfuncției sistolice ventriculare stângi (VS).1-7 Prin urmare, primul scop al acestui capitol este de a oferi un rezumat concis al modificărilor atrofice vasculare și metabolice ale mușchiului scheletic (SM) care au fost raportate la pacienții cu IC. Al doilea scop este de a revizui investigațiile umane și experimentale recente care s-au concentrat pe mecanismele de bază ale modificărilor SM și posibilele strategii terapeutice noi. Cel de-al treilea scop al capitolului este de a oferi o actualizare a modificărilor mușchilor diafragmatici în IC și impactul modificărilor mușchilor diafragmatici asupra progresiei simptomatice a sindromului IC.

MUSCHI SCHELETIC LA INSUFICIENTIA CARDIACA

Opinia conform căreia modificările metabolismului și masei vasculare ale mușchilor scheletici (SM) joacă un rol important în limitarea capacității funcționale de vârf la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) este acum bine acceptată. în HF. Majoritatea cercetătorilor sunt de acord că activitatea fizică redusă (neutilizare) joacă un rol important în patogeneza modificărilor SM în IC și că modificările SM legate de IC nu diferă substanțial de cele observate în alte afecțiuni cronice, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau boala cronică de rinichi (CKD). S-a raportat recent că modificările SM, care atenuează neutilizarea prin antrenament cu exerciții fizice, au un impact modest asupra modificărilor SM, așa cum a fost evaluată prin modificarea capacității funcționale de vârf în studiul HF-ACTION (vezi și capitolul 57).16 Confruntați cu beneficiile limitate ale antrenamentului cu exerciții fizice, investigatorii caută noi abordări pentru a inversa sau a preveni mai bine dezvoltarea modificărilor SM la pacienții cu SM. Eforturile de investigare care se concentrează pe căile moleculare care mediază modificările SM la pacienții cu ICC sunt în prezent în desfășurare, cu scopul de a dezvolta strategii terapeutice inovatoare.

Pe lângă neutilizare, IC este asociată cu o inflamație sistemică de nivel scăzut (vezi și capitolul 11) care favorizează dezvoltarea modificărilor SM. (vezi și capitolul 57)17,18 Pe măsură ce modificările SM devin mai severe, mediatorii inflamatorii sunt eliberați în circulație, adâncind astfel inflamația sistemică care, la rândul său, favorizează atrofia SM. Accentuarea mecanoreflexului muscular în IC mărește activarea nervoasă simpatică (SNA) în timpul efortului, ducând la vasoconstricție și tulburări metabolice care pot exacerba modificările SM.19 Progresia modificărilor SM în IC pare să fie în mare măsură dependentă de factorii locali și nu este direct legată de deteriorarea funcției sistolice sau diastolice VS.

Alterări ale mușchilor scheletici și stadii ale insuficienței cardiace

Alterările mușchilor scheletici se dezvoltă și se agravează concomitent cu apariția și deteriorarea simptomelor la pacienții cu IC. Progresia IC datorată disfuncției sistolice VS este în prezent rezumată în patru etape:

numărul și dimensiunea fibrelor musculare. Duscha și colab. au măsurat densitatea vasculară în mușchiul scheletic al pacienților cu IC.20 Folosind anticorpi specifici celulei pentru a măsura densitatea vasculară, acești investigatori au descoperit un număr scăzut de celule endoteliale pe fibră, ceea ce indică o densitate capilară redusă. Cu toate acestea, deoarece densitatea capilară variază în funcție de tipul de fibră, iar schimbarea tipului de fibre este un proces dinamic la pacienții cu IC, studiile privind raportul densității capilare trebuie interpretate cu prudență. Alți investigatori au raportat o densitate capilară normală a mușchilor scheletici la pacienții cu IC.27 Grosimea membranei bazale capilare este crescută în mușchiul pronator teres la pacienții cu IC.28 În cele din urmă, rezistența microvasculaturii este crescută doar minim în țesutul cutanat la pacienții cu IC. exercițiul) este afectată în IC, extracția de oxigen prin exercițiul SM este aproape completă la pacienții cu simptomatologie severă.30 În mod similar, capacitatea redusă de oxidare a SM nu limitează extracția de oxigen prin exercitarea mușchilor în IC.31 Conținutul de oxigen al

venei femurale profunde care drenează exclusiv mușchiul scheletic este mai mic de 1/10 până la HF mL la pacienții cu HF severă. rezumat, în timp ce densitatea capilară a mușchilor scheletici este probabil să fie modificată în HF și capacitatea oxidativă este redusă, acestea nu limitează extracția de oxigen prin exercitarea mușchilor.

Mecanismele modificărilor vasculare ale SM sunt incomplet înțelese în IC. Puține studii s-au ocupat de funcția mușchilor netezi vasculari, în timp ce funcția endotelială vasculară și în special controlul mediat de oxid nitric (NO) al tonusului vasomotor a fost studiată pe larg în HF. dilatator independent de endoteliu.35 Debitul sanguin a fost măsurat prin pletismografie venoasă. Răspunsul la metacolină a fost semnificativ mai scăzut la pacienții cu insuficiență cardiacă, în comparație cu martorii de vârstă, în timp ce răspunsul la nitroprusiat a avut tendința de a fi mai scăzut, deși nu a atins semnificație statistică. Răspunsul tocit la metacolină implică faptul că pacienții cu IC au o rezervă afectată de endoteliu vascular. Funcția endotelială a fost studiată în vascularizația membrelor inferioare ale pacienților cu IC folosind ultrasonografia Doppler a arterei femurale superficiale.34 Pacienții nu prezentau boală vasculară comorbidă care ar fi putut contribui la disfuncția endotelială. Viteza maximă a sângelui folosind un prelevator de volum poziționat în centrul vasului a fost evaluată în timpul administrării intraarteriale de acetilcolină, un dilatator dependent de endoteliu, și nitroglicerină, un dilatator independent de endoteliu. Viteza maximă a fluxului sanguin nu a crescut ca răspuns la acetilcolină la concentrații de 10-5M, în timp ce a crescut de cinci ori la subiecții sănătoși. Viteza maximă a fluxului sanguin ca răspuns la nitroglicerină la 10-7M a fost redusă substanțial la pacienți în comparație cu răspunsul obținut la subiecții sănătoși. După administrarea unei doze de nitroglicerină la 5 până la 10 M, pacienții cu IC au prezentat o creștere a vitezei maxime a fluxului sanguin similar cu cea produsă de nitroglicerină la 7 până la 10 M la subiecții sănătoși. Lipsa răspunsului la acetilcolină demonstrează în mod clar absența rezervei funcționale a endoteliului vascular la pacienții cu IC. Cu toate acestea, funcția endotelială vasculară redusă la pacienții cu IC se poate datora în parte integrității funcționale reduse a căii GMP ciclice, care este evidențiată de răspunsul deprimat la nitroglicerină. Mecanismele care sunt responsabile și mediază progresia funcției endoteliale vasculare la pacienții cu IC sunt încă puțin înțelese. Mai mult, starea funcției vasculare în condiții bazale la pacienții cu ICC este încă dezbătută. Administrarea de L-NMMA (N-monometil-L-arginina), un inhibitor selectiv al producției de NO din arginină, a condus la scăderi similare ale fluxului sanguin la antebraț la pacienții cu ICC și la subiecții sănătoși. poate accelera degradarea NO și, astfel, poate avea un impact asupra disponibilității NO.39

La modelul de șobolan, insuficiența cardiacă indusă de ligatura arterei descendente anterioare stângi provoacă disfuncție endotelială vasculară periferică progresivă.40 Răspunsul vascular sistemic la acetilcolină nu a fost scăzut decât la 4 săptămâni după ligatura coronariană și s-a agravat progresiv până în săptămâna 10. Date similare nu sunt disponibile la subiecții umani. Mecanismele care mediază disfuncția endotelială vasculară la începutul cursului insuficienței cardiace sunt probabil diferite de cele responsabile în etapele ulterioare. La pacienții cu IC simptomatică, îmbunătățirea indusă de administrarea vitaminei C și scăderea ulterioară a activității extracelulare SOD (superoxid dismutază)

implică faptul că stresul oxidativ crescut poate accelera degradarea NO și poate fi parțial responsabil pentru disfuncția endotelială vasculară41. a pacienților cu ICC.42 Expresia endotelială crescută a eNOS implică dezvoltarea unui mecanism adaptativ pentru a compensa degradarea accelerată a NO.

Masa musculară scheletică

Masa musculară a gambei a fost raportată a fi semnificativ mai scăzută la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, evidențiată printr-un vârf de „V o2 de 13 ml/min/kg în comparație cu martorii potrivite în funcție de vârstă și sex. Aproximativ două treimi dintre acești pacienți au o masă redusă a gambei care se corelează doar slab (r = 0,48) cu maximul de oxigen al pacienților cu privire la creșterea HF. unii cercetători raportând o masă musculară normală la pacienții cu absorbția maximă medie de oxigen de 13,4 ml/kg/min, în timp ce alții raportează o masă musculară redusă la pacienții cu absorbție maximă medie de oxigen de 18,0 ml/kg/min. scăderea constantă a forței a fost raportată în timpul stimulării cu frecvență joasă a mușchilor cu contracție lentă la șobolanii cu insuficiență cardiacă congestivă.44 Forța izometrică redusă și activitatea ATPazei actomiozină (AM) activată de calciu la pacienții cu insuficiență cardiacă se poate datora unei scăderi a densității proteinelor contractile. explicația forței musculare reduse, deoarece funcția proteinei contractile SM a fost raportată a fi nemodificată la pacienții cu IC.40

Dificultățile de respirație prin efort și oboseala sunt pietrele de temelie ale sindromului clinic al IC. Simptomele de efort induc inactivitate fizică care duce la neutilizare. Sindromul IC este o stare inflamatorie de nivel scăzut. Atât neutilizarea, cât și inflamația sistemică sunt inițial responsabile pentru pierderea masei SM și atrofie la pacienții cu IC (Figura 19-1). Ulterior, atrofia SM progresează constant în absența intervenției. Progresia atrofiei SM pare să fie mai strâns legată de o interacțiune continuă între atrofie și inflamația locală decât de deteriorarea disfuncției VS și IC (vezi Figura 19-1). Lipsa corelației între progresia modificărilor SM și deteriorarea funcției VS explică parțial rapoartele discordante ale modificărilor SM în IC din cauza disfuncției sistolice VS. În plus, modificările SM nu sunt ușor cuantificabile la pacienți și mulți parametri SM nu au corelații clinice directe.

Atrofia mușchilor scheletici promovează inflamația locală care, la rândul său, exacerbează atrofia SM prin mecanisme multiple. În plus, inflamația SM exacerbează inflamația sistemică care are ca rezultat atrofia musculară suplimentară. Asemănător remodelării VS, care poate progresa independent de evenimentul cardiac inițial și este influențată de prezența unor afecțiuni comorbide, cum ar fi diabetul sau hipertensiunea arterială, modificările SM se dezvoltă și progresează în IC independent de disfuncția VS. După cum sa menționat anterior, amploarea modificărilor SM și severitatea disfuncției VS nu sunt strâns legate.

Deși intuitiv plauzibile, datele experimentale nu susțin neutilizarea ca cauză a atrofiei SM în IC. Într-un model de ligatură coronariană de șobolan al HF, modificările morfologiei SM și ale expresiei genelor nu au putut fi explicate prin activitate redusă.47 Cu toate acestea, activitatea limitată a animalelor găzduite în cuști și toracotomia simulată la animalele de control ar putea să fi redus substanțial probabilitatea de a înregistra diferite niveluri de

activitate între animalele care eșuează și cele de control. Un argument puternic pentru rolul neutilizarii în patogeneza modificărilor SM provine din observația că condițiile care împărtășesc neutilizarea ca trăsătură comună, dar sunt la fel de diferite precum BPOC, CKD și IC cronică duc la modificări comparabile SM.48 Inactivitatea fizică la pacienții cu ICC afectează în primul rând SM membrele inferioare, deoarece pacienții - din cauza scurtării respirației și oboselii la efort - din cauza scurtării respirației și oboselii la efort. înainte de a restrânge activitățile fizice care implică membrele superioare atunci când prezintă simptome în repaus.49 Astfel, studiile asupra SM antebrațului în IC trebuie să includă o stadializare precisă a simptomelor și, eventual, ocuparea pacienților înainte de a dezvolta IC. Deoarece acești parametri sunt destul de subiectivi și adesea prost raportați, rezultatele studiilor mușchilor antebrațului în IC sunt de obicei dificil de interpretat.

Efectul modest al antrenamentului cu exerciții asupra capacității funcționale de vârf în studiul HF-ACTION pare să susțină că neutilizarea joacă un rol important în patogeneza modificărilor SM în IC. Cu toate acestea, mai multe studii efectuate cu atenție într-un singur centru au demonstrat în detaliu efectele benefice ale antrenamentului cu exerciții asupra SM la pacienții cu IC.50-51 Constatările neimpresionante ale studiului HF-ACTION subliniază cât de dificil este să impuneți respectarea strictă a antrenamentului fizic într-o populație mare de studiu. Concluziile studiului HF-ACTION nu invalidează efectele benefice bine documentate anterior ale antrenamentului fizic asupra capacității funcționale și a masei SM la populațiile mai mici de pacienți cu IC.

Compoziția fibrelor musculare scheletice

SM uman adult este compus din patru tipuri de fibre: tip I, Ila, IIb și IIx. Tipurile de fibre sunt definite de izoformele lor de lanț greu de miozină și sunt identificate pe baza colorării imunocitochimice diferențiale pentru ATPază de miozină.52 Fibrele de tip I sunt fibre cu contracție lentă, așa-numite deoarece au un potențial de acțiune propagat lent. Ei dezvoltă tensiune scăzută și folosesc în principal metabolismul aerob sau oxidativ pentru a genera ATP. Acestea conțin de obicei o abundență de mitocondrii și folosesc ATP foarte lent și, prin urmare, sunt fibre rezistente la oboseală. Fibrele de tip I sunt necesare pentru activitatea de anduranță; aceasta include postură, mișcări repetitive și, de asemenea, exerciții pe distanțe lungi. În schimb, fibrele de tip IIb/x sunt fibre cu conversie rapidă care dezvoltă tensiuni mari și se bazează pe metabolismul anaerob pentru a genera ATP. Au mai puține mitocondrii și folosesc ATP foarte repede. Sunt responsabili de puterea musculară, în rafale scurte, dar obosesc ușor deoarece căile energetice anaerobe sau glicolitice sunt mult mai puțin eficiente în generarea de ATP. Fibrele de tip IIa sunt un hibrid de contracție rapidă și lentă; au capacitatea de a atinge o tensiune mare, dar au și o anumită măsură de rezistență. După cum era de așteptat, se bazează atât pe metabolismul aerob, cât și pe cel anaerob pentru a genera energie.52 Este posibil ca fibrele de tip IIa să fie în proces de schimbare a tipului de fibre.

Pacienții cu IC au un număr crescut de fibre de tip IIb/x (anaerobe, glicolitice) în comparație cu tipul I (aerobe, oxidative).12-14-54 În comparație cu atrofia SM legată de decondiționare, atrofia SM legată de IC este mai selectivă pentru tipul II. Mancini10 și colab. au raportat un

procent crescut de fibre de tip IIb și tendințe spre un procent scăzut de tip I în mușchiul gastrocnemius al pacienților cu ICC. Cu toate acestea, din cauza suprafețelor reduse ale fibrelor de tip IIb, contribuția relativă a fiecărui tip de fibre într-o anumită zonă de secțiune transversală a mușchiului nu a fost diferită între pacienții cu CHF și subiecții normali. Interesant este că procentul de fibre de tip IIb a corelat invers cu absorbția maximă de oxigen. Drexler14 și colab. au descoperit, de asemenea, că distribuția fibrelor a fost deplasată către fibrele de tip II în vastul lateral al pacienților cu IC. A existat, de asemenea, o scădere a densității de volum a mitocondriilor și a densității de suprafață a cristei mitocondriale, ceea ce implică faptul că cuplarea de transport oxidativ a fost compromisă. Scăderea densității mitocondriale și a densității de suprafață a crestelor mitocondriale a apărut mai ales la pacienții cu V o2 de vârf cu o medie de 12 ml/kg/min. Pacienții al căror vârf „V o2 a fost normal (mai mult de 25 ml/kg/min) au avut parametri mitocondriali normali în comparație cu martorii. Volumul mitocondrial scăzut s-a corelat cu capacitatea aerobă de vârf, sugerând o contribuție majoră a metabolismului muscular scheletic alterat la intoleranța la efort. Martorii sedentari și activi Parametrii oxidativi bazali și stimulați ai întregii populații mitocondriale au fost similari la pacienții cu ICC și la controlul sedentar, dar au fost reduse în comparație cu martorii activi12,56, conținutul de sintetază intramitocondrială de Krebs a fost cel mai scăzut la pacienții cu insuficiență cardiacă, dar nu a fost mai scăzut decât la subiecti la pacienții cu ICC, creatinkinaza totală citosolică (CK), CK specifică mușchilor scheletici (MM-CK) și lactat dehidrogenază (LDH) au fost mai scăzute la pacienții cu CHF. În preparatele experimentale, inclusiv infarctul miocardic și insuficiența cardiacă moderată, inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei împiedică complet trecerea fibrelor de la tipul I la II în mușchiul scheletic57,58. Observații similare au fost făcute.

în mușchiul gastrocnemian al pacienților cu ICC după inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocarea receptorului angiotensinei timp de 6 luni.59

Metabolismul mușchilor scheletici

Metabolismul mușchilor scheletici a fost studiat prin spectroscopie de rezonanță magnetică nucleară cu fosfor radioactiv (31P-NMR) la pacienții cu IC. Utilizarea concomitentă a 31P-NMR pentru a studia metabolismul SM și pletismografia venoasă pentru a măsura fluxul sanguin al membrelor a demonstrat că acidoza precoce a SM în timpul efortului apare în absența unei scăderi asociate a fluxului la pacienții cu IC. fosfat), acumularea de fosfat anorganic (Pi, un produs secundar al utilizării ATP), acidificarea intracelulară precoce (pH scăzut) și recuperarea întârziată a PCr după efort. Aceste anomalii ale metabolismului SM au fost raportate pentru prima dată în antebraț. Imediat după exercițiu, pacienții au prezentat o creștere mai mare decât normală a raportului Pi/PCr și o scădere a pH-ului.62-64 Lipsa corelației între fluxul sanguin antebraț evaluat imediat după exercițiu prin pletismografie și anomaliile metabolice menționate anterior a fost oferită ca dovadă că perfuzia redusă a SM nu este responsabilă pentru anomaliile metabolice, care, cel mai probabil, țin cont de debitul normal63,61. la pacienții studiați prin spectroscopie 31P-RMN

era de așteptat o lipsă de corelație între flux și metabolism. Astfel, lipsa anticipată a corelației dintre fluxul sanguin SM și metabolism nu are nicio influență asupra patofiziologiei modificărilor SM în IC. Este probabil ca modificările metabolice ale antebrațului SM să fie legate de un anumit grad de decondiționare în rândul pacienților studiați prin spectroscopie 31P-RMN. Chati65 și colab. au demonstrat în mod clar că rata de utilizare a PCr, acumularea de Pi și acidificarea intracelulară nu sunt diferite în SM la pacienții cu IC și subiecții normali sedentari. Adamopoulos66 și colab. au arătat că condiționarea fizică corectează substanțial modificările metabolice ale SM la pacienții cu IC. După ce au urmat 8 săptămâni de antrenament la domiciliu cu bicicleta într-un studiu randomizat încrucișat, pacienții au prezentat mai puțină epuizare a PCr și o recuperare mai rapidă a PCr. Acidificarea nu a fost afectată de condiționarea fizică. Anomalii metabolice similare cu cele documentate la antebraț au fost ulterior demonstrate la coapsa și piciorul pacienților cu ICC.64,67 Pe baza unei corelații semnificative între scăderea pantei PCr în raport cu sarcina de muncă și consumul maxim de oxigen, Okita67 și colab. au concluzionat că anomaliile metabolice ale mușchilor coapsei cu ICC limitează capacitatea de efort. Studiind vițelul, Mancini64 și colab. nu au reușit să observe o corelație între panta raportului Pi/PCr peste „V o2 și activitățile enzimelor musculare. În rezumat, modificările metabolice ale SM au fost documentate în detaliu prin spectroscopie 31P-RMN la pacienții cu IC. și severitatea fibrozei SM și inflamația, mai degrabă decât afectarea metabolismului SM, sunt susceptibile de a sta la baza modificărilor metabolice ale SM spectroscopiei 31P-RMN La pacienții cu IC, constatările spectroscopiei 31P-RMN trebuie să fie normalizate la cantitatea de SM intactă și gradul de fibroză SM și a depozitelor de grăsime.

Cuplaj de excitație contracție

Cuplarea contracției de excitație (EC) a unității contractile de bază SM a sarcomerului este anormală în IC. Mușchii scheletici de la animalele cu HF prezintă frecvență de scânteie de Ca2+, amplitudine scăzută a scânteii de Ca2+ și durata crescută a scânteii de Ca2+, în concordanță cu eliberarea de Ca2+ în reticulul sarcoplasmatic cu scurgeri (SR).

și cu conținut scăzut de SR Ca2+.68 Insuficiența cardiacă este asociată cu niveluri crescute de catecolamine circulante și activarea pe scară largă a căilor de semnalizare adrenergică. Receptorul de rianodină de tip I (RyR1) devine permeabil în HF, deoarece stimularea adrenergică cronică njj are ca rezultat hiperfosforilarea proteinei kinazei dependente de cAMP (PKA) a canalului, care, la rândul său, disociază calstabina-1, proteina stabilizatoare CH 19 care menține canalul RyR1 într-o stare închisă de la canalul. rămâne de demonstrat la pacienții cu IC. Datele privind pomparea SR Ca2+ în HF diferă în funcție de mușchii cu contracție rapidă și lentă și în funcție de nivelul de oboseală.44 În acord cu datele privind îmbătrânirea, pomparea SRCa2+ pare să fie cea mai afectată la mușchii cu contracție lentă a animalelor cu IC. Datele privind proteina SM și expresia ARNm a ATPazei de calciu a reticulului sarcoplasmatic (SERCA) sunt divergente în HF.1,69 Compoziția predominantă a fibrelor musculare și natura modelului HF pot explica în parte constatările disparate care au fost ocazional corelate cu oboseala musculară precoce.

Mecanisme de atrofie a mușchilor scheletici

Mecanismele care mediază pierderea și atrofia SM nu au fost investigate pe larg la pacienții cu IC. Pierderea masei SM poate rezulta din scăderea sintezei proteinelor, creșterea degradării proteinelor sau ambele. Mai multe căi cheie de semnalizare implicate în degradarea și sinteza proteinelor sunt ilustrate în Figura 19-2.70 Aceste căi vor fi discutate în secțiunile următoare.

Degradarea proteinelor. Datele experimentale recente într-un model de șoarece de HF cronică din cauza ligaturii arterei coronare stângi indică faptul că calea ubiquitină-proteazom joacă un rol important în atrofia SM indusă de HF.71 Ligazele proteice ubiquitinice vizează proteine specifice pentru ubiquitinare. Proteinele sunt marcate de ubiquitină și, ulterior, degradate rapid prin proteazomul 26S, o cale dependentă de ATP care produce peptide și ubiquitină intactă.4 În preparatele experimentale, calea ubiquitină-proteazom a fost activată, așa cum se dovedește prin inducerea selectivă a ubiquitinei specifice mușchilor, care rezultă în ligaza atrofixitinei F-1 musculare (MAA) activarea factorului transcripțional critic (FoxO).71 Supraexprimarea transgenică a MLC/mLgf-1 care codifică pentru o izoformă activă local a IGF-1 previne descompunerea activării proteazomului proteinelor structurale SM și atrofia.71 Astfel, cel puțin experimental mediată de ubiquitină, degradarea proteolitică parțial responsabilă de SM pare a fi responsabilă de degradarea sistologică a SM. risipirea. Cu toate acestea, datele preliminare din laboratorul nostru nu au susținut activarea căii ubiquitin-proteazom la pacienții cu IC severă și atrofie SM evidentă. În prezent, nu se știe dacă calea ubiquitină-proteazom este activată într-un stadiu mai devreme al IC, atunci când pacienții nu au dezvoltat încă atrofie SM completă.

Date experimentale privind rolul seminal al IGF-1 în dezvoltarea atrofiei SM au fost furnizate într-un model de pierdere a SM indusă de administrarea cronică a angiotensinei II (AII).72 Modelul de administrare cronică de AII a pierderii SM are ca rezultat niveluri sistemice de AII care sunt similare cu cele măsurate la pacienții cu HFACE decompensat care nu primesc inhibitori. Administrarea cronică a AII reglează în jos semnalizarea IGF-1 prin calea Akt/mTOR/p7056k, care este critică pentru activarea caspazei-3, clivajul actinei, ubiquitinarea și apoptoza.72 Activarea caspazei 3 este o etapă esențială în degradarea proteinelor musculare. El scindează actomiozina în proteinele care sunt degradate de calea ubiquitin-proteazom.73 Activarea caspazei 3 este blocată de expresia specifică musculară a IGF-1 prin calea Akt/mTOR/p7056k.72

În rezumat, datele experimentale susțin că reglarea în jos a IGF-1 mediată de AII în SM este legată cauzal de pierderea musculară indusă de AII,72 dacă efectele benefice ale

CH 19

Ca^{2+}

GSK-3B

Proteazom

Caspaza-3
calpaine

^Calmodulin)
(Calcineurin)

PPP)

| NfaT

| NFAT

MEK
1/2

MKK

4/7

MEK

3/6

Mașini de traducere

FoxO

Legendă

| | Calea de semnalizare legată de activarea deplasării fibrei

| | Calea de semnalizare legată de sinteza/proliferare 1 Inhibarea

| | Cale de semnalizare legată de degradare >• Translație

FIGURA 19-2 Căile de semnalizare care stau la baza comutării tipului de fibre și sintezei și degradarii proteinelor în mușchiul scheletic.

Sunt ilustrate șase căi potențiale de semnalizare. Interacțiunea dintre căi nu este descrisă.

Calcineurina, o fosfatază activată de calciu, modulează deplasarea fibrelor prin activarea factorului nuclear al factorului de transcripție al celulelor T activate (NFAT).

Coactivatorul 1a (PGC-1a) al receptorului activat prin proliferarea peroxizomilor-g (PPAR) este foarte exprimat în fibrele de tip I și participă la biogeneza mitocondriilor pentru a promova metabolismul oxidativ. Poate fi activat de cAMP și receptori nucleari, cum ar fi PPAR.

Calea MAPK poate fi împărțită în trei căi distincte (adică, ERK, JNK și p38), care activează factori de transcripție comuni și diferiți. Căile ERK și JNK stimulează proliferarea și o schimbare către fibrele de tip I. Calea p38 scade proliferarea și promovează degradarea proteinelor.

Calea IGF-1/fosfatidilinositol 3-kinaza (PI3K)/Akt este un regulator cheie al homeostaziei proteinelor. Când este activat de IGF-1, Akt induce semnale de sinteză și supraviețuire prin multe ținte, inclusiv ținta rapamicinei de mamifere (mTOR) și glicogen sinteta kinaza-3Ș (GSK-3Ș). Akt poate fosforila și inactiva proteina O care conține cutia Forkhead (FoxOs), contribuind astfel la reducerea degradării proteinelor.

FoxOs sunt o familie de factori de transcripție care reglează transcrierea genelor care se atrofiază, cum ar fi Atrogin-1 și MuRF1. FoxO contribuie, de asemenea, la deplasarea fibrei.

Proteazomul asigură degradarea proteinei intracelulare folosind un proces în două etape. În primul rând, actomiozina este fragmentată în polipeptide de către caspaza 3 sau calpaine, care sunt apoi ubiquitinate și degradate de enzimele proteazomului 26S. (Din Caron M. Evaluarea comparativă a cvadricepsului și a diafragmei la pacienții cu BPOC. Appl Physiol 2009;107:954.)

Inhibarea ACE asupra SM la pacienții cu IC este mediată prin calea IGF-1 sau rezultă dintr-un efect direct asupra vascularizației SM prin îmbunătățirea funcției endoteliale vasculare rămâne de determinat. În plus față de citokinele AII crescute, nivelurile de SM pot activa direct calea ubiquitină-proteazom și, prin urmare, pot duce la degradarea proteinei SM.74

Sinteza proteinelor. Sindromul IC este asociat cu deficiențe ale mai multor hormoni anabolizanți.75-70 La pacienții de sex masculin cu IC deficiențe ale testosteronului total circulant, dehidroepiandrosteronul (DHA) și IIGF-1 sunt frecvente și se corelează cu un prognostic nefavorabil.70 Testosteronul produce hipertrofie SM prin creșterea fracțională a proteinei musculare.77 efectele hipertrofice sunt incomplet înțelese. Testosteronul pare să stimuleze expresia IGF și să reducă în jos proteina-4 de legare a IGF în mușchi.78 La doze suprafiziologice, testosteronul pare să acționeze prin mecanisme independente ale receptorilor de androgeni. În majoritatea țesuturilor, receptorii de androgeni sunt fie saturați, fie reglați în jos la limita inferioară a concentrațiilor normale.78 La pacienții cu IC, nivelurile serice ale testosteronului liber și dehidroepiandrosteronului sunt scăzute proporțional cu severitatea IC70 într-un studiu controlat cu placebo pe 70 de pacienți vârstnici cu IC moderat severă, în ciuda faptului că testosteronul testosteronul și puterea musculară imbunătățesc capacitatea de exercițiu de glucoză9. efecte benefice asupra rezistenței la insulină, testosteronul nu a avut efecte evidente asupra performanței miocardice și a funcției VS. Creșterea capacității de efort a fost legată de nivelurile serice de testosteron și nu de modificări ale funcției VS. Independent de posibilele sale efecte asupra metaboreflexului muscular care pot contribui

la îmbunătățirea capacității funcționale de vârf, testosteronul a îmbunătățit sensibilitatea la insulină cu o creștere a masei corporale totale și o scădere a masei adipoase.79 Terapia cu acțiune lungă pare să fie bine tolerată de pacienții vârstnici cu IC moderat severă.

Pe lângă efectele lor asupra degradării proteinei SM și asupra morții celulare, rezistența la hormonul de creștere (GH) și reducerea concentrației SM IGF-1 contribuie la atrofia SM în IC prin reducerea directă a sintezei proteinelor și prin diminuarea recrutării și diferențierii celulelor satelite musculare. atrofie indusă de neutilizare.82-83 Grelina, o nouă peptidă de eliberare a GH, stimulează eliberarea fiziologică de IGF-1 printr-un mecanism care este independent de hormonul hipotalamic de eliberare a GH.84 Administrarea grelinei timp de 3 săptămâni îmbunătățește capacitatea funcțională și atenuează atrofia SM la pacienții cu

BPOC și la pacienții cu CH85 ultima rolul rolului de eliberare a GH85. receptorul activat de proliferator și coactivatorul 1a (PGCla) în patogeneza atrofiei SM indusă de neutilizare rămâne de investigat la pacienții cu IC cronică sau BPOC.86

Mecanisme de inflamație a mușchilor scheletici

IC cronică este o stare inflamatorie de nivel scăzut, evidențiată de creșterea modestă a IL-1 și IL-6 circulante și a TNF-a (vezi capitolul 11).17 Factorii inițiatori ai inflamației SM sunt incomplet înțeleși în IC. Atrofia indusă de neutilizare promovează inflamația SM prin activarea mai multor căi de semnalizare (vezi Figura 19-2). SNA crescut promovează vasoconstricția și, prin urmare, reduce livrarea de oxigen la exercițiul SM. Activarea concomitentă a sistemului renină-angiotensină are ca rezultat o concentrație crescută de A II SM care crește stresul oxidativ local și scade concentrația SM de IGF-1. Livrarea redusă de oxigen și concentrația de IGF-1 SM combinate cu stresul oxidativ crescut pot accelera degradarea proteinelor, scăzând în același timp sinteza proteinelor. Creșterea SNA musculară se datorează în mare parte accentuării mecanoreceptorilor musculari în IC, în timp ce accentuarea și desensibilizarea metaboreceptorilor musculari au fost raportate în IC în funcție de severitatea tulburărilor metabolice, de gradul de desensibilizare a metaboreceptorilor și de modul de exercițiu: static versus ritmic.87-90. compoziția tipului de fibre contribuie la modificările reflexelor musculare în IC.19 La subiecții normali, activarea reflexului muscular ajută la creșterea tensiunii arteriale și, prin urmare, la menținerea perfuziei musculare în timpul acidozei musculare. În IC, activarea reflexului muscular are loc la începutul efortului, rezultând vasoconstricție și perfuzie limitată de SM. Concentrația crescută de SM SNA și AII promovează inflamația locală prin reducerea eliberării de O2 și concentrația locală de IGF-1 și creșterea stresului oxidativ. La rândul său, inflamația SM reglează expresia citokinelor, în special IL-6 și TNF-a și expresia sintetazei de oxid nitric inductibil (iNOS).91 Concentrațiile crescute de IL-6 și TNF-a activează calea de semnalizare NF kB care modulează răspunsurile imune și inflamatorii SM, prin urmare exacerbarea concentrației IL-SM-SM6 a fost asociată cu creșterea IL-SM92. și atrofia diafragmatică la șobolani și a căilor de semnalizare a kinazei activate Janus (JAK)-I, activator al transcripției (STAT) și protein kinazei activate cu AMPc (AMPK). calea ubiquitin-proteazom la șobolanii cu HF. Inflamația SM exacerbează atrofia SM prin stimularea căilor multiple de semnalizare activate de citokine.

În rezumat, afecțiunile cronice și în special IC cronică sunt asociate cu o activitate fizică redusă, ducând la neutilizare și la nivel scăzut de inflamație sistemică (Figura 19-3). Atât neutilizarea, cât și inflamația sistemică promovează pierderea masei SM și în cele din urmă atrofia SM. Pierderea continuă a masei SM activează căi multiple de semnalizare care mediază inflamația SM. La rândul său, inflamația SM activează căile de semnalizare care promovează pierderea în continuare a masei SM și exacerbează inflamația locală. Interacțiunea negativă dintre atrofie și inflamație în cadrul SM pare să progreseze independent de evenimentul inițial și poate fi legată de prezența unor afecțiuni comorbide, inclusiv deficiențe hormonale, diabet zaharat și obezitate/tulburări de respirație în somn.

Un obiectiv important al terapiei la pacienții cu IC este de a inversa sau de a preveni în mod optim dezvoltarea modificărilor SM pentru a restabili o capacitate funcțională normală.

Diafragma și mușchiul respirator în insuficiența cardiacă

Mușchii scheletici nu sunt doar un sistem mecanic, ci organe senzoriale care simt efortul, tensiunea, deplasarea și oboseala prin intermediul organelor tendinoase, fusurilor musculare, receptorilor articulațiilor,

și terminații nervoase mici. Aspectul senzorial al mușchilor scheletici este cel care mediază simptomele intoleranței la efort atât în stările sănătoase, cât și în cele de boală.7-94-95 Prima parte a acestui capitol s-a concentrat pe mușchiul scheletic al membrului și acum ne vom îndrepta atenția către mușchii respiratori. Ambele grupuri de mușchi sunt expuse la aceeași activare neurohormonală crescută generalizată, eliberare de citokine și stres oxidativ care este asociat cu starea de insuficiență cardiacă, dar spre deosebire de musculatura membrelor, care este subutilizată cu progresia bolii, diafragma și mușchii respiratori se confruntă cu o sarcină de lucru din ce în ce mai mare pe măsură ce complianța pulmonară scade. Tabelul 19-1 contrastează caracteristicile mușchilor scheletici ale mușchilor locomotori și respiratori în insuficiența cardiacă.

Mecanismul dispneei

Un mecanism unificat pentru dispnee bazat pe funcția mușchilor respiratori este că dispneea apare atunci când activitatea mușchilor respiratori este crescută și/sau mușchii respiratori sunt slabi.7,94 Variația forței și a sarcinii de muncă a mușchilor respiratori va duce la diferențe în percepția sarcinii și a dispneei.96-99 Dispneea este o senzație conștientă care rezultă dintr-o percepție neobișnuită în timpul unei respirații neobișnuite. senzație, are o componentă afectivă semnificativă care poate fi modificată de influențe cognitive și contextuale. Dispneea apare atât în starea normală, cât și în cea bolnavă și provine din stimularea mecanoreceptorilor, chemoreceptorilor sau proprioreceptorilor. Mărimea unui stimul către receptor este transdusă de frecvența de declanșare într-un nerv aferent sistemului nervos central. Impresia centrală construită este interpretată pe baza experienței trecute pentru a genera o senzație conștientă.7

Oboseala mușchilor respiratori poate contribui, de asemenea, la dispnee prin modificări biochimice ale mușchilor.100,101 Dempsey și colab. au arătat că contracțiile obositoare ale mușchilor inspiratori au ca rezultat o acumulare de metaboliți care activează aferentele frenice de tip IV, rezultând o creștere a activității simpatice de constricție prin intermediul unui reflex metabore, inspirator, vasoconstrictor important în timpul unui reflex metabore, inspirator. exercițiu susținut și modulează competiția pentru fluxul sanguin dintre mușchii respiratori și locomotor. Activarea acestui reflex redirecționează fluxul sanguin de la periferie către mușchii ventilatori.

În plus, impulsul respirator crescut în timpul efortului se poate datora stimulilor metabolici care decurg din mușchiul scheletic al membrelor.102,103 Studiile anterioare au demonstrat modul în care modificările metabolismului mușchilor scheletici stimulează respirația. Oelberg et al104 au folosit spectroscopia de rezonanță magnetică pentru a demonstra că pH-ul mușchilor scheletici se corelează cu

ventilație minute (Figura 19-4). Nu este clar dacă o astfel de stimulare are loc prin căi centrale sau periferice.105

Modificări histochimice diafragmatice în insuficiența cardiacă

Modificările histochimice și metabolice care apar la nivelul mușchilor respiratori pot servi la accentuarea senzației de dispnee la pacienții cu insuficiență cardiacă. O miopatie diafragmatică a fost demonstrată într-un model animal de insuficiență cardiacă cronică106 cu scăderea parametrilor contractili și de relaxare.107 Performanța diafragmatică afectată a fost corelată cu un număr total de punți încrucișate și cu reglarea alterată a calciului.108 Factor de necroză tumorală crescută a fost sugerat pentru a explica disfuncția diafragmatică și disnutriția diafragmatică. histochimie.110,111

Au fost descrise diferite anomalii histologice ale diafragmei pacienților supuși transplantului cardiac.111-113 Într-un studiu, biopsiile diafragmatice costale au fost obținute de la 7 subiecți normali și 10 pacienți în momentul transplantului sau plasării asistate VS.112 Distribuția izoformelor lanțului greu de miozină I, Ila și IIb a fost măsurată prin activitățile de gelMHC (gelMHC) și IIb. enzime oxidative (citrat sintază), lipolitice (p-hidroxiacil CoA dehidrogenază) și glicolitice (lactat dehidrogenază). La subiecții normali, distribuția izoformelor MHC I, IIa și IIb a fost de 35%, 49% și, respectiv, 17%, față de 54%, 40% și 6% la subiecții HF. Prin urmare, la pacienții cu IC, lanțurile grele lente de miozină au fost semnificativ crescute (P <.01) și fibrele glicolitice cu contracție rapidă au fost semnificativ reduse în comparație cu subiecții normali (P <.01). În plus, activitățile enzimatice oxidative și lipolitice au fost mai mari și activitatea enzimei glicolitice a fost semnificativ mai mică la HF decât subiecții normali (Figura 19-5) (toate P <.01). Astfel, în diafragma din HF, există o trecere de la izoformele rapide la lente de miozină cu o creștere a capacității oxidative și o scădere a capacității glicolitice. Aceste schimbări sunt în concordanță cu cele provocate de antrenamentul de anduranță. Modificările de rezistență descrise în diafragmă au fost probabil consecința muncii crescute de respirație care apare la această populație de pacienți. Aceste constatări au fost găsite ulterior pe modele animale.106,107

Cu toate acestea, în ciuda trecerii la un metabolism mai oxidativ, dovada scăderii contractilității și rezistenței a fost

FIGURA 19-4 Corelația dintre ventilația minute și pH-ul mușchilor cvadriceps (determinat prin spectroscopie de rezonanță magnetică) în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Datele sunt de la trei antrenamente la un subiect. Presiunea pozitivă bilaterală la nivelul extremităților inferioare de 45 Torr a fost utilizată pentru a separa efectele pH-ului arterial, durerii sau comenzii motorii centrale. (Modificat din Oelberg D, Evans aB, Hrovat MI, et al. Chemoreflex și pH-ul mușchilor scheletici în controlul ventilației exercițiului. J Appl Physiol 1998;84:676-682 cu permisiune.)

FIGURA 19-5 Activitate anormală a enzimelor musculare costale la pacienții cu insuficiență cardiacă. Probele de biopsie diafragmatică costală au fost obținute de la 7 subiecți normali și 10 pacienți. Activitatea citrat sintetazei (CS, un marker al metabolismului oxidativ) și B-hidroxiacil-CoA dehidrogenazei (BOAC, un marker al activității enzimatice lipolitice) au fost mai mari, iar activitatea enzimei glicolitice, așa cum este evaluată prin activitatea lactat dehidrogenazei (LDH) a fost semnificativ mai mică la insuficiența cardiacă decât subiecții normali. (Modificat din Tikunov B, Levine B, Mancini DM. Insuficiența cardiacă congestivă cronică provoacă adaptări ale exercițiilor de anduranță în mușchiul diafragmatic. Circulation 1997;95:910-916 cu permisiunea.)

descrise pe modele animale. Un model de HF de șobolan a demonstrat modificări histochimice similare celor descrise la pacienții cu IC.114 Cu toate acestea, funcția mitocondrială a mușchiului diafragmatic costal de șobolan a fost redusă, măsurată în fibrele musculare cu piele folosind un electrod de oxigen. Sensibilitatea mitocondriilor la ADP a fost crescută, dar a revenit la normal în prezența creatinei. Scăderea concentrației izoformei mitocondriale a creatinkinazei a fost demonstrată anterior. Astfel, deși mușchiul diafragmatic a avut un răspuns adecvat de antrenament la munca intensificată a respirației, performanța mușchiului a fost încă atenuată din cauza funcției mitocondriale alterate.115.

Factorii reglatori miogenici reglează expresia lanțurilor grele de miozină. Într-un model de insuficiență cardiacă de șobolan, expresia Myo D, miogenină și MRF4 a fost examinată în diafragma insuficienței cardiace și a șobolanilor de control. Miogenina este exprimată la concentrații mai mari în mușchii cu contracție lentă, în timp ce expresia Myo D este crescută în fibrele cu contracție rapidă. La șobolanii cu insuficiență cardiacă a existat o reducere selectivă a Myo D, ceea ce duce la un procent mai mic de fibre cu contracție rapidă. Declanșatorul pentru reglarea în jos a Myo D este necunoscut, dar se crede că se datorează activării neurohormonale și citokinelor.116

Funcția mușchilor respiratori

Funcția mușchilor respiratori este de obicei cuantificată prin măsurarea forței mușchilor respiratori.117 Presiunea inspiratorie maximă este măsurată cu subiectul inhalând la o rezistență la volumul rezidual funcțional pentru a maximiza relația forță-lungime a mușchilor. Această măsurare este volitivă și, ca atare, poate supraestima gradul de slăbiciune musculară, dar această măsurătoare s-a dovedit a fi reproductibilă. Slăbiciunea musculară inspiratorie este definită în mod arbitrar ca o presiune inspiratorie maximă (Pimax) mai mică de 70% din valoarea prezisă. O reducere a forței mușchilor respiratori inspiratori și expiratori la pacienții cu IC din cauza disfuncției sistolice și diastolice a fost demonstrată în multe studii.118-121 Studiile care măsoară forța diafragmatică utilizând presiunea esofagiană și transdiafragmatică în timpul mirosurilor maxime și stimularea nervului frenic au demonstrat, de asemenea, reducerea forței diafragmatice la pacienți la IC.

Când atât forța mușchilor respiratori, cât și a mușchilor membrelor sunt măsurate la pacienții cu IC, s-a observat o reducere mai marcată a forței musculare respiratorii decât periferice. Chua și colab. nu au reușit să găsească o corelație între Pimax și puterea cvadricepsului.122 Ambrosino121 a raportat reduceri ale presiunilor inspiratorii și expiratorii maxime care au fost paralele cu severitatea insuficienței cardiace. Pacienții cu IC cu capacitate de efort relativ păstrată au avut Pimax redus.

S-a demonstrat că Pimax are o valoare prognostică independentă de vârful „V o2. Meyer și colab.123 au măsurat Pimax la 244 de pacienți consecutivi cu IC și au constatat că această măsurare este un puternic predictor univariat și multivariat al supraviețuirii. S-a constatat îmbunătățirea Pimax la pacienții cu insuficiență cardiacă după inițierea tratamentului de conversie a angiotensinei și a terapiei cu inhibitori ai CP și a antrenamentului respirator, cu inhibitori ai CP. puterea inspiratorie nu au fost predictive de prognostic.124

Perfuzia mușchilor respiratori

Subperfuzia mușchilor scheletici ai membrelor a fost descrisă la pacienții cu insuficiență cardiacă.125 Studiile pe animale și pe oameni sugerează că în IC poate apărea și subperfuzia mușchilor respiratori. Diafragma, mușchiul respirator major, are o aport de sânge complex și generoasă asigurată de arterele mamare interne, intercostale și frenice și de arcadele costofrenice. Datorită perfuziei sale bogate, diafragma este relativ rezistentă la ischemie, chiar și în timpul efortului, când sunt necesare creșteri mari de perfuzie a diafragmei. Examinarea perfuziei musculare regionale la câine în timpul exercițiului a demonstrat că grupul muscular cu cea mai mare creștere a perfuziei este diafragma.126 La modelele animale de IC, creșterea fluxului sanguin diafragmatic în timpul exercițiului submaximal127 a fost cea mai mare la acele animale cu IC cea mai severă. Probabil că fluxul sanguin crescut a fost necesar pentru o muncă sporită de respirație. În timpul efortului, în diafragmă apar creșteri dramatice ale fluxului sanguin. Acest răspuns este accentuat în HF.

Ischemia diafragmatică și oboseala au fost demonstrate într-un model canin de șoc cardiogen produs de tamponare.128 La câinii care respira spontan cu tamponada, insuficiența mușchilor respiratori a precedat stopul cardiac. S-a observat o excitație neuronală crescută preterminală a mușchilor respiratori, implicând o afectare a procesului

contractil. Lactatul din sânge diafragmatic a fost crescut. Astfel, în acest model canin de IC, oboseala mușchilor respiratori s-a datorat probabil subperfuziei mușchilor respiratori.

Spectroscopia în infraroșu apropiat este o tehnică care poate fi utilizată pentru a evalua în mod neinvaziv oxigenarea mușchilor scheletici.129 Această tehnică se bazează în primul rând pe proprietățile optice ale hemoglobinei. Atât formele oxigenate cât și cele deoxigenate absorb lumina la 800 nm, în timp ce la 760 nm absorbția este în principal de către formele deoxigenate. Prin monitorizarea diferenței dintre aceste două lungimi de undă, dezoxigenarea hemoglobinei venoase poate fi evaluată.130 Aplicarea spectroscopiei în infraroșu apropiat în timpul exercițiului maxim a demonstrat dezoxigenarea mușchilor respiratori accesorii la IC dar nu la subiecții normali.131.

Dacă această dezoxigenare a mușchilor respiratori reprezintă subperfuzie, ischemie și/sau oboseală a fost investigat prin măsurarea dezvoltării oboselii musculare de joasă frecvență în urma efortului la pacienții cu IC. Davies și colab.132 au demonstrat o scădere a presiunii inspiratorii și expiratorii maxime în urma exercițiilor pe bicicletă la pacienții cu IC. Aceasta a sugerat oboseală musculară respiratorie. Cu toate acestea, măsurătorile presiunilor maxime inspiratorii și expiratorii sunt dependente de motivație, iar reducerea observată poate să fi avut loc din mecanisme centrale. Pentru a investiga în mod obiectiv dacă oboseala diafragmatică de frecvență joasă apare la pacienții cu IC, a fost efectuată stimularea nervului frenic transcutanat bilateral supramaximal înainte și după exercițiul maxim pe bicicletă133. Atât la subiecții normali, cât și la subiecții cu IC, presiunile maxime inspiratorii și expiratorii au scăzut semnificativ odată cu efortul maxim. Cu toate acestea, presiunea transdiafragmatică maximă a derivat din tehnica de interpolare twitch

a fost neschimbată atât la subiecții normali, cât și la subiecții IC. Astfel, oboseala musculară diafragmatică de frecvență joasă nu a apărut la pacienții cu insuficiență cardiacă, în ciuda dezoxigenării mușchilor respiratori accesorii în timpul efortului.

Activitatea crescută a mușchilor respiratori și/sau slăbiciune a mușchilor respiratori mai degrabă decât oboseala poate fi suficientă pentru a evoca senzația de dispnee. Măsurarea indicelui tensiune-timp și, prin urmare, a lucrului diafragmei pe respirație a demonstrat creșteri dramatice la pacienții cu insuficiență cardiacă în repaus și în timpul efortului (Figura 19-6).133 Indicele tensiune-timp este calculat pentru fiecare respirație. Este produsul raportului dintre timpul de inspirație împărțit la timpul pe respirație (Ti/Ttot) și raportul dintre presiunea transdiafragmatică medie și presiunea transdiafragmatică maximă. Aproximează consumul de oxigen al diafragmei. Se crede că oboseala diafragmei apare atunci când indicele tensiune-timp atinge un raport de 0,15 sau mai mare.134 Totuși, acest raport de oboseală poate fi mai mic în mușchiul ischemic sau cu volume mare, frecvența respirației și ventilație pe minut. La majoritatea pacienților studiați, indicele timpului de tensiune la sfârșitul efortului a fost de 0,1 și astfel s-a apropiat de niveluri de oboseală.

Relația dintre parametrii funcției mușchilor respiratori și evaluările dispneei percepute în timpul exercițiului submaximal a fost, de asemenea, examinată.133 S-au observat corelații liniare semnificative între o evaluare a dispneei percepute (adică, scala Borg) la o sarcină de lucru fixă (25 wați) și parametrii forței și forței și indicele de mușchi respiratori (maximum-tensiune inspiratorie), dar nu cu presiunea inspiratorie și maximă. volumele pulmonare (volum curent, ventilație pe minute). McParland a demonstrat, de asemenea, o corelație puternică între slăbiciunea mușchilor inspiratori și dispneea în timpul activităților zilnice la pacienții stabili cu IC ambulatoriu, după cum este cuantificată de Indicele de dispnee.118

Rezistența mușchilor respiratori la pacienții cu IC este, de asemenea, diminuată. Rezistenta mușchilor respiratori poate fi evaluată prin hiperpnee izocapnică progresivă utilizând un circuit de reinhalare pentru a măsura capacitatea ventilatorie maximă sustenabilă.135 Atât ventilația maximă voluntară, cât și capacitatea maximă sustenabilă ventilatorie sunt semnificativ reduse la pacienții cu IC comparativ cu subiecții normali, compatibile cu rezistența musculară respiratorie scăzută.

Antrenamentul mușchilor respiratori

Modificarea funcției mușchilor respiratori cu o schimbare corespunzătoare a dispneei percepute ar putea demonstra importanța funcției mușchilor respiratori în dezvoltarea dispneei. Dacă mușchii respiratori au fost un modulator cheie al senzației de dispnee, atunci antrenamentul selectiv al mușchilor respiratori ar trebui să atenueze dispneea de efort și ar putea, de asemenea, să îmbunătățească performanța la efort, în special la pacienții limitați de dispnee. În consecință, efectul antrenamentului selectiv al mușchilor respiratori asupra dispneei de efort și a capacității de efort a fost examinat la subiecții cu insuficiență cardiacă. În seria noastră originală, am examinat efectul antrenamentului muscular respirator la 14 pacienți cu IC.136 Antrenamentul muscular respirator supravegheat a fost efectuat timp de 3 luni. Capacitatea ventilatorie maximă durabilă, presiunile maxime ale gurii, testele funcției pulmonare și capacitatea de efort submaximală și maximă au fost măsurate înainte și după antrenament.

Ca și în cazul antrenamentului aerobic, există multe regimuri de antrenament diferite care pot fi utilizate care implică exerciții de rezistență sau izometrice. Protocolul de antrenament pe care l-am conceput a inclus o varietate de elemente, inclusiv hiperpneea izocapnică la un nivel ventilator sustenabil maxim predeterminat, antrenament de forță cu presiuni inspiratorii și expiratorii maxime repetitive, exerciții de reabilitare pulmonară și respirație rezistivă folosind un dispozitiv disponibil comercial (THRESHOLD Health Scan, Cedar Grove, NJ). Astfel, impactul atât al antrenamentului de forță, cât și al rezistenței

FIGURA 19-6 Graficul indicelui tensiune-timp în repaus și la efort submaximal și maxim la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă (ICC). Indicele tensiune-timp este o măsură a muncii diafragmei pe respirație. (Modificat din

Mancini DM, Henson D, LaManca J, et al. Funcția mușchilor respiratori și dispneea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. Circulation 1992;86:909-918.)

a fost investigată mușchii respiratori la pacienții cu IC. Din cei 14 pacienți înscriși în studiu, doar 8 au finalizat protocolul de formare. Cele șase abandonuri au fost urmărite și au cuprins un grup de comparație prin care să se evalueze reproductibilitatea măsurătorilor. Rezistența mușchilor respiratori a fost îmbunătățită semnificativ odată cu antrenamentul, așa cum este demonstrat de creșterea capacității ventilatorii maxime durabile de 57%. Forța mușchilor respiratori și capacitatea de efort submaximală și maximă au fost, de asemenea, îmbunătățite semnificativ cu antrenamentul selectiv al mușchilor respiratori. Dispneea a fost îmbunătățită subiectiv la majoritatea pacienților instruiți. În schimb, nu s-au observat îmbunătățiri semnificative ale capacității ventilatorii maxime sustenabile, presiunii maxime ale gurii, mersul de 6 minute sau vârful „V o2 la cei șase pacienți care nu au finalizat programul de antrenament.

De la studiul nostru inițial, câțiva alți investigatori137-142 (Tabelul 19-2) au studiat antrenamentul mușchilor respiratori la acești pacienți utilizând dispozitive de sarcină cu prag de presiune predominant rezistivă sau antrenori de biofeedback controlați de computer. Antrenamentul a fost efectuat la o gamă largă de sarcini inspiratorii de presiune variind de la 15 la 60% din Pimax. Deși regimurile de antrenament au variat, rezultatele generale au fost în concordanță cu demonstrarea îmbunătățirii forței mușchilor respiratori, a vârfului „V o2 și a testelor de mers de 6 minute. Consistența îmbunătățirii maximului general de V o2 a condus la studii pentru a identifica mecanismul pentru creșterea capacității de efort.

Chiappa și colab. au emis ipoteza că îmbunătățirea vârfului V o2 poate rezulta dintr-o redistribuire a sângelui de la plămâni la mușchii locomotori.143 Încărcarea musculară inspiratorie are ca rezultat o reducere a fluxului sanguin către mușchii în repaus și exercițiu, care în urma antrenamentului muscular respirator este atenuat la pacienții cu IC și slăbiciune a mușchilor respiratori. Borghi Silva și colab.144 au demonstrat, de asemenea, că ventilația fără încărcare îmbunătățește exercițiul submaximal și perfuzia mușchilor scheletici la nouă pacienți cu IC.

În schimb, dacă metaboreceptorii mușchilor scheletici modulează senzația de dispnee, atunci îmbunătățirea selectivă a mușchilor picioarelor poate atenua în mod similar dispneea. Deoarece antrenamentul aerobic are ca rezultat antrenarea atât a piciorului, cât și a mușchilor respiratori, antrenamentul selectiv al picioarelor la nivel scăzut a fost efectuat la 17 pacienți cu IC. Exerciții de nivel scăzut pe bicicletă și bandă de alergare, în care ventilația pe minut a fost sub 25 L/min, au fost efectuate împreună cu exerciții calistenice pentru picioare. Dispneea percepută în timpul exercițiului submaximal a fost redusă la pacienții cu antrenament de nivel scăzut, sugerând că funcția mușchilor scheletici are un impact asupra acestei senzații.145

CONCLUZIE

Dispneea este un simptom extrem de frecvent la pacientii cu insuficienta cardiaca. La acești pacienţi, munca crescută a respirației rezultă dintr-o combinație de factori, inclusiv răspunsul ventilator excesiv în timpul efortului, din creșterea ventilației în spațiu mort și din nepotrivirea perfuziei ventilației; o impedanță crescută la respirație din hiperreactivitatea bronșică din cauza engorgementului venos; și scăderea complianței pulmonare din cauza presiunilor de umplere crescute și a modificărilor fibrotice cronice ulterioare. Această activitate crescută de respirație este transdusă în senzația de dispnee prin stimularea receptorilor din mușchii respiratori slabi, atrofici, subperfuzați și probabil anormali din punct de vedere metabolic. În plus, mușchii scheletici ai membrelor atrofici și anormali din punct de vedere metabolic pot, de asemenea, exacerba această senzație printr-o activitate reflexă musculară excesivă.

În concluzie, simptomele oboselii și ale dispneei își au originea în mare parte în mușchiul scheletic. Dimensiunea, histologia, metabolismul și vascularizația mușchiului scheletic sunt toate afectate de activarea neurohormonală, citokinică și inflamatorie care caracterizează insuficiența cardiacă și are ca rezultat simptomele clasice ale acestei boli.

REFERINȚE

Lunde, PK, Sjaastad, I., Schiotz Thorud, HM, et al. (2001). Tulburări ale mușchilor scheletici în insuficiența cardiacă. Acta Physiol Scand, 171, 277-294.

Clark, AL, Poole-Wilson, A. și Coats, AJS (1996). Limitarea efortului în insuficiența cardiacă cronică: centrala periferiei. J Am Coll Cardiol, 28, 1092-1102.

Gosker, HR, Wouters, EFM, van der Vusse, GJ și colab. (2000). Disfuncţia mușchilor scheletici în boala pulmonară obstructivă cronică și insuficiența cardiacă cronică: mecanisme de bază și perspective de terapie. Am J Clin Nutr, 71, 1033-1047.

Duscha, BD, Schulze, C., Robbins, JL, et al. (2008). Implicațiile insuficienței cardiace cronice asupra sistemului vascular periferic și a mușchilor scheletici înainte și după antrenamentul fizic. Insuficiență cardiacă Rev, 13, 21-37.

Fishman, A., & Ledlie, J. (1979) Dispneea. Bull Eur Physiopathol Respir, 15, 789.

Wasserman, K., & Casaburi, R. (1988). Dispneea. Mecanisme fiziologice și patologice. Annu Rev Med, 39, 503-515.

Killian, K., & Jones, N. (1988). Mușchiul respirator și dispneea. Clin Chest Med, 9, 237248.

Joyner, MJ (2004). Insuficiență cardiacă congestivă. mai multe vești proaste de la exercițiile musculare? Circulation, 110, 2978-2979.

Mann, DL și Reid, MB (2003). Antrenamentul fizic și inflamația mușchilor scheletici în insuficiența cardiacă cronică: te simți mai bine în legătură cu oboseala. J Am Coll Cardiol, 42, 869-872.

Mancini, DM, Walter, G., Reichek, N., şi colab. (1992). Contribuția atrofiei mușchilor scheletici la intoleranța la efort și metabolismul muscular alterat în insuficiența cardiacă. Circulation, 85, 1364-1373.

Le Jemtel, TH, Maskin, CS, Lucido, D., et al. (1986). Eșecul creșterii fluxului sanguin maxim al membrelor ca răspuns la exercițiul cu un picior față de exercițiul cu două picioare la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Circulation, 74, 245-251.

309

Sullivan, MJ, Green, HJ și Cobb, FR (1990). Biochimia mușchilor scheletici la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă de lungă durată. Circulation, 81, 518-527.

Minotti, JR, Christoph, I., Oka, M., et al. (1991). Funcția mușchilor scheletici afectată la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: relație cu performanța la efort sistemic. J Clin Invest, 88, 2077-2082.

Drexler, H., Riede, U., Munzel, T., și colab. (1992). Alterări ale mușchiului scheletic în insuficiența cardiacă cronică. Circulaţie, 85, 1751-1759.

Troosters, T., Gosselink, R., & Decramer, M. (2004). Boala pulmonară obstructivă cronică și insuficiența cardiacă cronică. Două boli musculare? J Cardiopulm Rehabil, 24, 137-145.

O'Connor, CM, Whellan, DJ, Lee, KL și colab. (2009). Eficacitatea și siguranța antrenamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Studiu controlat randomizat cu acțiune HF. JAMA, 301, 1439-1450.

Testa, M., Yeh, M., Lee, P., et al. (1996). Nivelurile circulante de citokine și modulatorii lor endogeni la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la severă din cauza bolii coronariene și a hipertensiunii arteriale. J Am Coll Cardiol, 28, 964-971.

Mann, DL (2002). Mediatorii inflamatori și inima în deficiență: trecut, prezent și viitorul previzibil. Circ Res, 91, 988-998.

Sinoway, LI, & Jianhua, L. (2005). O perspectivă asupra reflexului muscular: implicații pentru insuficiența cardiacă congestivă. J Appl Physiol, 99, 5-22.

Golberg, LR și Jessup, M. (2006). Managementul insuficienței cardiace în stadiul B al disfuncției sistolice ventriculare stângi asimptomatice. Circulaţie, 113, 2851-2860.

Mancini, D., Goldsmith, R., Levin, H., et al. (1998). Comparație a performanței la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă față de dispozitivele de asistență ventriculară stângă. Circulation, 98, 1178-1183.

Gonzalez-Alonso, J. și Colbert, JAL (2003). Reducerile fluxului sanguin sistemic și al mușchilor scheletici și livrarea de oxigen limitează capacitatea aerobă maximă la om. Circulation, 107, 824-830.

Wilson, JR, Martin, JL, & Ferraro, N. (1984). Deteriorarea fluxului nutritiv al mușchilor scheletici în timpul exercițiilor fizice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: rolul disfuncției pompei cardiace determinat de efectul dobutaminei. Am J Cardiol, 53, 1308-1315.

Arnold, JMO, Ribeiro, JP și Colucci, WS (1990). Fluxul sanguin muscular în timpul exercițiului antebrațului la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Circulation, 82, 465-472.

Isnard, R., Lechat, P., Kalotka, H., et al. (1996). Răspunsul fluxului sanguin muscular la efort sub-maxim al picioarelor la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Appl Physiol, 81, 2571-2579.

Duscha, BD, Kraus, WE, Keteyian, SJ și colab. (1999). Densitatea capilară a mușchilor scheletici. J Am Coll Cardiol, 33, 1956-1963.

Lipkin, DP, Jones, DA, Round, JM și colab. (1988). Anomalii ale mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Int J Cardiol, 18, 187-195.

Longhurst, J., Capone, RJ, & Zelis, R. (1975). Evaluarea grosimii membranei bazale capilare a mușchilor scheletici în insuficiența cardiacă congestivă. Piept, 67, 195-198.

Mahy, IR și Tooke, JE (1995). Funcția microvasculară periferică în insuficiența cardiacă umană. Clin Sci, 88, 501-508.

Katz, SD, Maskin, C., Jondeau, G., et al. (2000). Extracția fracțională de oxigen aproape maximă de către mușchiul scheletic activ la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Appl Physiol, 88, 2138-2142.

Ventura-Clapier, R. (2009). Antrenamentul fizic, metabolismul energetic și insuficiența cardiacă. Appl Physiol Nutr Metab, 34, 336-339.

Teerlink, JR, Clozel, M., Fischli, W., și colab. (1993). Evoluția temporală a disfuncției endoteliale într-un model de șobolan de insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 22, 615-620.

Kaiser, L., Spickard, RC și Olivier, NB (1989). Insuficiența cardiacă deprimă răspunsurile dependente de endoteliu în artera femurală canină. Am J Physiol, 256, H962-H967.

Katz, SD, Biasucci, L., Sabba, C., et al. (1992). Vasodilatația mediată de endoteliu afectată în sistemul vascular periferic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 19, 918-925.

Kubo, SH, Rector, TS, Bank, AJ, et al. (1991). Vasodilatația dependentă de endoteliu este atenuată la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 84, 1589-1596.

Drexler, H., Hayoz, D., Munzel, T., și colab. (1992). Funcția endotelială în insuficiența cardiacă cronică. Am J Cardiol, 69, 1596-1601.

Kubo, SH, Rector, TS și Bank, AJ (1994). Lipsa contribuției oxidului nitric la tonusul vasomotor bazal în insuficiența cardiacă. Am J Cardiol, 74, 1133-1136.

Hambrecht, R., Fiehn, E., Weigl, C., și colab. (1998). Exercițiul fizic regulat corectează disfuncția endotelială și îmbunătățește capacitatea de efort la pacienții cu boli cardiace cronice. Circulation, 98, 2709-2715.

Bauersachs, J., Bouloumie, A., Fraccarrollo, D., et al. (1999). Disfuncția endotelială în infarctul miocardic cronic, în ciuda creșterii sintetazei endoteliale de oxid nitric vascular și a exprimării guanilat-ciclazei solubile: rolul creșterii producției de superoxid vascular. Tiraj, 100, 292-298.

Thomas, GD, Zhang, W. și Victor, RG (2001). Modularea afectată a vasoconstricției simpatice în contractarea mușchilor scheletici la șobolani cu infarcte miocardice cronice: rolul stresului oxidativ. Circ Res, 88, 816-823.

Hornig, B., Maier, V., & Drexler, H. (1996). Antrenamentul fizic îmbunătățește funcția endotelială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 93, 210-214.

Ennezat, PV, Van Belle, E., Asseman, P., et al. (2007). Expresia constantă a oxidului nitric sintazei în insuficiența cardiacă. Acta Cardiol, 62, 265-268.

Lang, CC, Chomsky, DB, Rayos, G., et al. (1997). Masa musculară scheletică și performanța la efort la pacienții stabili ambulatori cu insuficiență cardiacă. J Appl Physiol, 82, 257-261.

Lunde, PK, Dahlstedt, AJ, Bruton, JD, et al. (2001). Contracția și manipularea intracelulară a Ca2+ în mușchiul scheletic izolat de șobolani cu insuficiență cardiacă congestivă. Circ Res, 88, 1299-1305.

Szentesi, P., Bekedam, MA, van Beek-Harmsen, BJ, et al. (2005). Scăderea producției de forță și a activității ATPazei în diferite tipuri de fibre musculare scheletice umane de la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Appl Physiol, 99, 2189-2195.

Okada, Y., Toth, MJ și Vanburen, P. (2008). Funcția proteinei contractile mușchilor scheletici este păstrată în insuficiența cardiacă umană. J Appl Physiol, 104, 952-957.

Simonini, A., Long, CS, Dudley, GA, et al. (1996). Insuficiența cardiacă la șobolani provoacă modificări ale morfologiei mușchilor scheletici și ale expresiei genelor care nu sunt explicate prin activitate redusă. Circ Res, 79, 128-136.

Le Jemtel, TH, Padeletti, M., & Jelic, S. (2007). Provocări diagnostice și terapeutice la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă și insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 49, 171-180.

Jondeau, G., Katz, SD, Toussaint, JF, et al. (1993). Specificitatea regională a răspunsului hiperemic de vârf la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: corelație cu capacitatea aerobă de vârf. J Am Coll Cardiol, 22, 1399-1402.

Linke, A., Adams, V., Schulze, PC, și colab. (2005). Efectele antioxidante ale antrenamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Creșterea activității enzimei de captare a radicalilor în mușchii scheletici. Tiraj, 111, 1763-1770.

Wisloff, U., Stoylen, A. și Loennechen, JP (2007). Efectul cardiovascular superior al antrenamentului cu intervale aerobice comparativ cu antrenamentul continuu moderat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Un studiu randomizat. Circulation, 115, 3086-3094.

Schiaffino, S., & Reggiani, C. (1996). Diversitatea moleculară a proteinelor miofibrilare: reglarea genelor și semnificația funcțională. Physiol Rev, 76, 371-423.

Armstrong, RB (1988). Modelele de recrutare a fibrelor musculare și corelațiile lor metabolice. În HS Horton & RL Terjung (eds.), Exercițiu, nutriție și metabolism energetic. New York: Macmillan.

Schaufelberger, M., Eriksson, BO, Grimby, G., et al. (1995). Compoziția fibrelor musculare scheletice și capilarizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: relație cu capacitatea de efort și hemodinamica centrală. J Card Fail, 1, 267-272.

Mettauer, B., Zoll, J., Sanchez, H., și colab. (2001). Capacitatea oxidativă a mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă față de subiecții sedentari sau activi de control. J Am Coll Cardiol, 38, 947-954.

Opasich, C., Aquilani, R., Dossena, M., et al. (1996). Analiza biochimică a biopsiei musculare la pacienții cu insuficiență cardiacă severă aflate în jeun peste noapte. Eur Heart J, 17, 16861693.

Sabbah, HN, Shimoyama, H., Sharov, VG, et al. (1996). Efectele inhibiției ECA și blocajului ^ asupra tipurilor de fibre musculare scheletice la câinii cu insuficiență cardiacă moderată. Am J Physiol, 270, H115-H120.

Schieffer, B., Wollert, KC, Berchtold, M., și colab. (1995). Dezvoltarea și prevenirea modificărilor structurale ale mușchilor scheletici după infarctul miocardic experimental. Am J Physiol, 269, H1507-H1513.

Vescovo, G., Dalla Libera, L., Serafini, F., et al. (1998). Toleranță îmbunătățită la efort după losartan și enalapril în insuficiența cardiacă. Tiraj, 98, 1742-1749.

Massie, BM, Conway, M., Yonge, R., şi colab. (1987). Metabolismul muşchilor scheletici la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă: relaţie cu severitatea clinică şi fluxul sanguin. Circulation, 76, 1009-1119.

Weiner, DH, Fink, LI, Maris, J., et al. (1986). Bioenergetică anormală a mușchilor scheletici în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă: rolul scăderii fluxului sanguin muscular. Circulation, 73, 1127-1136.

Chati, Z., Zannad, F., Jeandel, C., et al. (1996). Decondiționarea fizică poate fi un mecanism pentru anomaliile metabolismului fosfatului energetic al mușchilor scheletici în insuficiența cardiacă cronică. Am Heart J, 131, 560-566.

Massie, BM, Conway, M., Rajagopalan, B., și colab. (1988). Metabolismul mușchilor scheletici în timpul exercițiilor fizice în condiții ischemice în insuficiența cardiacă congestivă: dovezi pentru anomalii care nu au legătură cu fluxul sanguin. Circulation, 78, 320-326.

Mancini, DM, Coyle, E., Coggan, A., şi colab. (1989). Contribuţia modificărilor intrinseci ale muşchilor scheletici la anomaliile metabolice ale muşchilor scheletici 31P-NMR la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Circulation, 80, 1338-1346.

Chati, Z., Zannad, F., Robin-Lherbier, B., et al. (1994). Contribuția anomaliilor metabolice specifice mușchilor scheletici la limitarea capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: un studiu de rezonanță magnetică nucleară cu fosfor 31. Am Heart J, 128, 781-792.

Adamopoulos, S., Coats, AJS, Brunotte, F., et al. (1993). Antrenamentul fizic îmbunătățește metabolismul mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 21, 1101-1106.

Okita, K., Yonezawa, K., & Nishijima, H. (1998). Metabolismul mușchilor scheletici limitează capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Tiraj, 98, 1886-1891.

Bellinger, AM, Mongillo, M. și Marks, AR (2008). Stresat: receptorul de rianodină a mușchilor scheletici ca țintă a stresului. J Clin Invest, 118, 445-453.

Peters, DG, Mitchell, HL, McCune, SA, et al. (1997). Expresia genei Ca2+-ATPazei reticulului sarcoplasmatic al mușchilor scheletici în insuficiența cardiacă congestivă. Circ Res, 81, 703-710.

Caron, MA, Debigare, R., Dekhuijzen, P., et al. (2009). Mușchii respiratori în boala pulmonară obstructivă cronică: evaluarea comparativă a cvadricepsului și a diafragmei la pacienții cu BPOC. J Appl Physiol, 107, 952-961.

Schulze, PC, Fang, J., Kassik, KA, și colab. (2005). Supraexprimarea transgenică a factorului de creștere asemănător insulinei cu acțiune locală-1 inhibă atrofia musculară mediată de ubiquitină în disfuncția cronică a ventriculului stâng. Circ Res, 97, 418-426.

Song, HY, Li, Y., Du, J., et al. (2005). Expresia specifică musculară a IGF-1 blochează pierderea mușchilor scheletici indusă de angiotensină II. J Clin Invest, 115, 451-458.

Du, J., Wang, X., Miereles, C., și colab. (2004). Activarea caspazei-3 este o etapă inițială care declanșează proteoliza musculară accelerată în condiții catabolice. J Clin Invest, 113, 115-123.

Pedersen, BK și Febbraio, MA (2006). Mușchiul ca organ endocrin: concentrați-vă pe interleukina-6 derivată din mușchi. Physiol Rev, 88, 1370-1406.

Sacca, L. (2009). Insuficiența cardiacă ca sindrom de deficiență hormonală multiplă. Circ Heart Fail, 2, 151-156.

Jankowska, EA, Bartosz, BB, Majda, J., et al. (2006). Deficiența anabolică la bărbații cu prevalență a insuficienței cardiace cronice și impact negativ asupra supraviețuirii. Tiraj, 114, 1829-1837.

Ankrust, P., Ueland Gullestad, L., et al. (2009). Testosteron: o nouă abordare terapeutică în insuficiența cardiacă cronică? J Am Coll Cardiol, 54, 928-929.

Bhasin, S., Woodhouse, L. și Storer, TW (2001). Dovada efectului testosteronului asupra mușchilor scheletici. J Endocrinol, 170, 27-38.

Caminiti, G., Volterrani, M., Iellamo, F., et al. (2009). Efectul tratamentului cu testosteron cu acțiune prelungită asupra capacității funcționale de efort, a performanței mușchilor scheletici, a rezistenței la insulină și a baroreflexului la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 54, 919-927.

Velloso, CP (2008). Reglarea masei musculare de către hormonul de creștere și IGF-1. Br J Pharmacol, 154, 557-568.

Blau, HM (2008). Terapii celulare pentru distrofia musculară. N Engl J Med, 359, 14031405.

Scime, A. și Rudnicki, MA (2006). Potențialul anabolic și reglarea populațiilor de celule satelite ale mușchilor scheletici. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 9, 214-219.

Sun, D., Martinez, CO, Ochoa, O., et al. (2009). Reglarea celulelor derivate din măduva osoasă a regenerării mușchilor scheletici. FASEB J, 23, 382-395.

Nagaya, N., Moriya, J., Yasumura, Y., et al. (2004). Efectele administrării de greline asupra funcției ventriculare stângi, capacității de efort și pierderea musculară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 110, 3674-3679.

Nagaya, N., Itoh, T., Murakami, S., et al. (2005). Tratamentul cașexiei cu grelină la pacienții cu BPOC. Piept, 28, 1187-1193.

Handschin, C. și Spiegelman, BM (2008). Rolul exercițiilor fizice și al PGC1a în inflamație și boli cronice. Nature, 454, 463-469.

Smith, SA, Williams, MA, Mitchell, JH, et al. (2005). Neuronul aferent sensibil la capsaicină din mușchiul scheletic este anormal în insuficiența cardiacă. Tiraj, 111, 2056-2065.

Piepoli, MF, Kaczmarek, A. și Francis, DP (2006). Reducerea mușchiului scheletic periferic și fiziologia reflexă anormală în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 114, 126-134.

Li, J., Sinoway, AN, Gao, Z., și colab. (2004). Răspunsurile mecanoreflex musculare și metaboreflex după infarct miocardic la șobolani. Circulation, 110, 3049-3054.

Middlekauff, HR, Nitzsche, EU, Hamilton, MA, et al. (2001). Controlul mecanoreceptor muscular exagerat al vasoconstricției renale reflexe. J Appl Physiol, 90, 17141719.

Gielen, S., Adams, V., Mobius-Winkle, S., et al. (2003). Efectele antiinflamatorii ale antrenamentului fizic în mușchiul scheletic al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 42, 861-868.

Mourkioti, F., & Rosenthal, N. (2008). Semnalizarea NF-kB în mușchiul scheletic: perspective de intervenție în bolile musculare. J Mol Med, 86, 747-759.

Sofie, PM, Gayan-Ramirez, G., Van Den Bergh, A., et al. (2005). Interleukina-6 provoacă insuficiență miocardică și atrofie a mușchilor scheletici la șobolani. Circulation, 111, 996-1005.

Killian, K., & Jones, N. (1988). Mușchiul respirator și dispneea. Clin Chest Med, 9, 237-248.

Jones, G., Killian, K., Summers, E., și colab. (1985). Forțele musculare inspiratorii și rezistența la încărcare rezistivă maximă. J Appl Physiol, 58, 1608-1615.

Campbell, E., Gandevia, S., Killian, K., et al. (1980). Modificări în percepția sarcinilor rezistive inspiratorii în timpul curarizării parțiale. J Physiol, 309, 93-100.

Stubbing, D., Ramsdale, E., Killian, K., et al. (1983). Psihofizica forței musculare inspiratorii. J Appl Physiol, 54, 1216-1221.

Campbell, E., & Howell, J. (1976). Senzația de lipsă de aer. Fr. Med Bull, 19, 36.

Roussos, C. și Macklem, P. (1982). Mușchii respiratori. N Engl J Med, 307, 786797.

Johnson, B., Babcock, M., Suman, Q., și colab. (1993). Oboseala diafragmatică indusă de efort la oamenii sănătoși. J Physiol, 460, 385-405.

Hagberg, J., Coyle, E., Carroll, J., și colab. (1982). Hiperventilația la efort la pacienții cu boala McArdle. J Appl Physiol, 52, 991.

Fregosi, RF, & Seals, DR (1993). Potențarea hipoxică a răspunsului ventilator la exercițiul dinamic al antebrațului. J Appl Physiol, 74, 2365-2372.

McCully, K., Mancini, D., & Levine, S. (1999). Spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară: rolul său în furnizarea de informații valoroase asupra diverselor probleme clinice. Cufăr, 116, 1434-1441.

Oelberg, D., Evans, AB, Hrovat, MI, et al. (1998). Chemoreflex și pH-ul mușchilor scheletici în controlul ventilației exercițiului. J Appl Physiol, 84, 676-682.

Levine, M., Weinstein, J., Diver, D., et al. (1989). Îmbunătățirea progresivă a rezistenței vasculare pulmonare după valvuloplastia mitrală percutanată. Circulation, 79, 1061-1067.

Lecarpentier, Y., Coirault, C., Langeron, O., et al. (1999). Dependența de încărcare afectată a relaxării diafragmei în timpul insuficienței cardiace congestive la iepure. J Appl Physiol, 87(4), 1339-1345.

Lecarpentier, Y., Pery, N., Coirault, C., et al. (1993). Alterări intrinseci ale mușchiului diafragmului în cardiomiopatia experimentală. Am Heart J, 126 (3 pct. 2), 770-776.

Lecarpentier, Y., Chemla, D., Blanc, FX, et al. (1998). Mecanica, energia și cinetica crossbridge-ului diafragmei de iepure în timpul insuficienței cardiace congestive. FASEB J, 12(11), 981-989.

Ferrari, R., Bachetti, T., Confortini, R., et al. (1995). Receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală la pacienții cu diferite grade de insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 92, 1479-1486.

Arora, N., & Rocheter, D. (1982). Efectul greutății corporale și al muscularității asupra masei, grosimii și suprafeței musculare a diafragmei umane. J Appl Physiol, 52, 64-70.

Thurlbeck, W. (1978). Diafragma și greutatea corporală în emfizem. Thorax, 33, 483487.

Lindsay, D., Lovegrove, C., Dunn, M., și colab. (1992). Anomaliile histologice ale mușchiului diafragmatic pot contribui la dispneea în insuficiența cardiacă. Circulație, 86, 515A.

Tikunov, B., Levine, B., & Mancini, DM (1997). Insuficiența cardiacă congestivă cronică provoacă adaptări ale exercițiilor de anduranță în mușchiul diafragmatic. Circulation, 95, 910-916.

DeSousa, E., Veksler, V., Bigard, X., et al. (2001). Influența dublă a bolii și a sarcinii crescute și a mușchiului diafragmatic în insuficiența cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 33, 699-701.

Van Hees, H., vander Heijden, H., Hafmans, T., et al. (2008). Contractilitate afectată și anomalii structurale în diafragma șobolanilor cu insuficiență cardiacă congestivă. Int J Cardiol, 128, 326-335.

DaSilva-Lopes, S., Carvalho, F., Campos, G., et al. (2008). Reglarea în jos a expresiei genei Myo-D în mușchiul diafragmei de șobolan cu insuficiență cardiacă. Int J Exp Pathol, 89, 216222.

Robeiro, J., Chiappa, G., Neder, J., et al. (2009). Funcția mușchilor respiratori și intoleranța la efort în insuficiența cardiacă. Curr Heart Fail Rep, 6, 95-101.

McParland, C., Krishnan, B., Wang, Y., şi colab. (1992). Slăbiciune musculară inspiratorie și dispnee în insuficiența cardiacă cronică. Am Rev Respir Dis, 146, 467-472.

Hammond, M., Bauer, K., Sharp, J., şi colab. (1990). Forța musculară respiratorie în insuficiența cardiacă congestivă. Piept, 98, 1091-1094.

Nishimura, Y., Maeda, H., Tanaka, K., et al. (1994). Forța musculară respiratorie și hemodinamica în insuficiența cardiacă cronică. Cufăr, 105, 355-359.

Ambrosino, N., Opasich, C., Crotti, P., et al. (1994). Modelul de respirație, impulsul ventilator și puterea mușchilor respiratori la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Respir J, 7, 17-22.

Chua, T., Anker, S., Harrington, D., şi colab. (1995). Forța musculară inspiratorie este un factor determinant al consumului maxim de oxigen în insuficiența cardiacă cronică. Brit Heart J, 74, 381-385.

Meyer, FJ, Borst, MM, Zugck, C., și colab. (2001). Disfuncția mușchilor respiratori în insuficiența cardiacă congestivă: corelație clinică și semnificație prognostică. Circulation, 103, 2153-2158.

Frankenstein, L., Meyer, FJ, Sigg, C., și colab. (2008). Este determinarea în serie a forței musculare inspiratorii un marker de prognostic util în insuficiența cardiacă cronică? Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 15, 156-161.

Zelis, R., Nellis, SH, Longhurst, J., şi colab. (1975). Anomalii ale circulațiilor regionale care însoțesc insuficiența cardiacă congestivă. Prog Cardiovasc Dis, 18, 181-199.

Fixler, D., Atkins, J., Mitchell, J., şi colab. (1976). Fluxul de sânge către mușchii respiratori, cardiaci și ale membrelor la câini în timpul exercițiilor graduale. Am J Physiol, 231, 1515-1519.

Musch, T., & Terrell, J. (1990). Flux sanguin diafragmatic crescut în timpul exercițiului submaximal la șobolani cu ICC. Tiraj, 82(suppl III), III-156.

Aubier, M., Trippenbach, T., & Roussous, C. (1981). Oboseala mușchilor respiratori în timpul șocului cardiogen. J Appl Physiol, 51, 499-508.

Wilson, JR, Mancini, DM, McCully, K., și colab. (1989). Detectarea neinvazivă a subperfuziei mușchilor scheletici cu spectroscopie în infraroșu apropiat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tiraj, 80, 1668-1674.

Mancini, DM, Farrell, L. și Wilson, JR (1992). Validarea spectroscopiei în infraroșu apropiat la om. Circulație, 86(suppl I), I-401A (rezumat).

Mancini, D., Nazzaro, D., Ferraro, N., et al. (1991). Demonstrarea dezoxigenării mușchilor respiratori în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 18, 492-498.

Davies, S., Jordan, S., Pride, N., et al. (1990). Insuficiența musculară respiratorie la efort în insuficiența cardiacă cronică. Circulație, 82(suppl III), III-24.

Mancini, DM, Henson, D., LaManca, J., et al. (1992). Funcția mușchilor respiratori și dispneea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. Circulation, 86, 909-918.

Aubier, M., Farkas, G., DeTroyer, A., et al. (1981). Detectarea oboselii diafragmatice la om prin stimulare frenica. J Appl Physiol, 50, 538-544.

Mancini, DM, LaManca, J., Levine, S., et al. (1992). Rezistenta musculara respiratorie este scazuta la pacientii cu insuficienta cardiaca. Circulație, 86(suppl I), I-515A.

Mancini, DM, Henson, D., LaManca, J., et al. (1995). Beneficiul antrenamentului selectiv al mușchilor respiratori asupra capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. Circulation, 91, 320-329.

Dall'Ago, P., Chiappa, GR, Guths, H., et al. (2006). Antrenamentul muscular inspirator la pacienții cu insuficiență cardiacă și slăbiciune musculară inspiratorie: un studiu randomizat. J Am Coll Cardiol, 47, 757-763.

Weiner, P., Waizman, J., Magadle, R., et al. (1999). Efectul antrenamentului muscular inspirator specific asupra senzației de dispnee și a toleranței la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Clin Cardiol, 22, 727-732.

Laoutaris, I., Dritsas, A., Brown, MD, et al. (2004). Antrenamentul muscular inspirator folosind testul de anduranță incremental ameliorează dispneea și îmbunătățește starea funcțională la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 11, 480-496.

Laoutaris, ID, Dritsas, A., Brown, MD, și colab. (2007). Răspunsul imun la antrenamentul muscular inspirator la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 14, 679-685.

Laoutaris, ID, Dritsas, A., Brown, MD, și colab. (2008). Efectele antrenamentului muscular inspirator asupra activității autonome, funcției vasodilatatoare endoteliale și nivelurile de peptide natriuretice procreier N-terminal în insuficiența cardiacă cronică. J Cardiopulm Rehabil Prev, 28, 99-106.

Chiappa, GR, Roseguini, BT, Vieira, PJ, et al. (2008). Antrenamentul inspirator al mușchilor îmbunătățește fluxul de sânge pentru restabilirea și exercitarea membrelor pacienților internați cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 51, 1663-1671.

Borghii-Silva, A., Carrascosa, C., Oliveira, CC, et al. (2008). Efectele descărcării mușchilor respiratori asupra oxigenării mușchilor picioarelor și asupra volumului sanguin în timpul exercițiilor de mare intensitate în insuficiența cardiacă cronică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 294, H2465-H2472.

Beniaminovitz, A., Lang, C., LaManca, J., et al. (2002). Antrenamentul selectiv al mușchilor picioarelor la nivel scăzut ameliorează dispneea la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 40, 16021608.

CAPITOLUL 20

Modificări ale metabolismului cardiac

Linda R. Peterson, Joel Schilling și Heinrich Taegtmeyer

Acest capitol se bazează pe două concepte largi. Primul concept consideră inima ca un convertor eficient de energie.1 abordează ipoteza că metabolismul energetic defectuos este o cauză a disfuncției contractile a inimii (vezi capitolul 7). Al doilea concept consideră insuficiența cardiacă ca o boală sistemică care începe cu adaptarea și se termină cu inadaptarea inimii ca răspuns la diferiți stimuli. Acest capitol acoperă întregul spectru, de la metabolismul energetic alterat până la hipertrofia și insuficiența cardiacă. De asemenea, abordează ipoteza că metabolismul nu numai că furnizează energie pentru contracție, dar generează și semnale care reglează programele genelor specifice cardiace, inclusiv programele de adaptare și dezadaptare a inimii la stimulii de mediu (Figura 20-1).

Prin definiție, energia este capacitatea de a lucra. Transferul de energie include ATP și fosfocreatina, dar nu se limitează la compușii fosfatați bogati în energie. O discuție despre metabolismul energetic miocardic în insuficiența cardiacă ar trebui, prin urmare, să includă o scurtă trecere în revistă a transferului normal de energie în inimă, o revizuire a metodelor utilizate pentru a detecta transferul anormal de energie în inimă și a paradigmelor în evoluție privind adaptarea metabolică și inadaptarea inimii în deficiență. O întrebare inevitabilă este dacă tulburările metabolice sunt cauze sau consecințe ale insuficienței cardiace. Răspunsul este clar în cazurile de ischemie miocardică și în cazurile relativ rare de cardiomiopatii determinate genetic. Răspunsul este mai puțin clar la majoritatea pacienților care suferă de cardiomiopatii dilatative.

De-a lungul anilor, s-a speculat că inima aflată în deficiență este „înfometată de energie (vezi capitolul 7).”2 Deși spectroscopia 31P-RMN poate detecta deja anomalii metabolice la pacienții asimptomatici cu cardiomiopatie, conceptul de foamete energetică s-a bazat în

primul rând pe o abordare reducționistă care se concentrează pe unele dintre reacțiile finale ale creatinelor (de exemplu, reacțiile creatinei). În acest capitol, folosim o perspectivă mai incluzivă care include luarea în considerare a tuturor căilor de metabolizare a energiei. O astfel de abordare pare justificată în lumina (1) strategiilor farmacologice și chirurgicale emergente îndreptate către schimbarea fluxului de substrat prin căi metabolice specifice, (2) conceptele care apar rapid de semnalizare a receptorului activat de proliferatorul peroxizomului în controlul metabolismului energetic cardiac,3 și (3) formele de insuficiență cardiacă inductibile metabolic.

Sistemele complexe și foarte reglementate de transfer de energie au făcut obiectul unor studii de biochimie pentru cea mai mare parte a secolului trecut4 și oferă multe

Stimuli

Metabolismul substratului

Semnale Semnale

Glicarea proteinelor
Derivați ai acizilor grași
Producția de citokine
Program de moarte celulară

ADAPTARE Energie DEZALADAPTARE

FIGURA 20-1 Rolul pleiotrop al metaboliților în metabolismul energetic, stocarea substratului, structura celulară, semnalizarea celulară, expresia genelor și apoptoza (moartea celulară programată). Vezi textul pentru discuție. (Adaptat de la Young ME, McNulty P, Taetgmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabet: Part II. Potential mechanisms. Circulation 2002; 105:1861-1870).

FIGURA 20-2 Mașinile metabolice din inimă transformă energia chimică în energie mecanică. Cuplarea strânsă dintre metabolismul substratului energetic și funcția contractilă a inimii stă la baza unui sistem de înaltă adaptabilitate și eficiență. (Adaptat după Taegtmeyer H. Metabolismul cardiac ca țintă pentru tratamentul insuficienței cardiace. Circulation 2004; 110(8): 894-896.)

iar funcția este observată în mod obișnuit în practica clinică a cardiologiei (de exemplu, inimile pacienților cu un aport scăzut de oxigen [ischemie] prezintă o funcție contractilă scăzută). În termeni simpli: Condiția prealabilă a funcției contractile normale este fluxul normal de energie, un concept deja cunoscut grecilor antici: navta per, adică „totul este în flux” (Heraclit, 540-475 î.Hr.).

Mușchiul inimii își extrage energia din metabolismul oxidativ al combustibililor (pentru revizuire, vezi Taegtmeyer).1 Deoarece inima este capabilă să oxideze o varietate de combustibili biologici, am numit-o „omnivor metabolic”. Esența metabolismului substratului energetic din inimă este menținerea unei stări dinamice de echilibru. Mușchiul inimii arde energia chimică (combustibili) și o transformă în energie fizică (funcția de pompă). Procedând astfel, inima distribuie energie sub formă de substraturi și oxigen către restul corpului. De aici conceptul că insuficiența cardiacă este o boală a transferului de energie afectat, care începe și se termină cu inima.

Este de la sine înțeles că atunci când capacitatea inimii de a transforma substanțele chimice în energie mecanică este afectată din orice motiv, consecințele afectează fiecare organ al corpului. Conceptul general conform căruia inima în deficiență se află într-o stare lipsită de energie ne ajută să înțelegem de ce, într-un număr de studii clinice, agenții inotropi nu au reușit să producă un efect benefic pe termen lung. Aceste medicamente îmbunătățesc simptomele insuficienței cardiace, dar fac acest lucru în detrimentul consumului de energie cardiacă, care poate fi de așteptat să înrăutățească performanța cardiacă.

Plasticitatea metabolismului cardiac

După cum sa menționat, inima este capabilă să utilizeze mai mulți combustibili diferiți pentru generarea de ATP. Acizii grași (fie din acizi grași liberi, fie din trigliceride hidrolizate) sunt substratul principal utilizat, iar glucoza este de obicei un substrat secundar, dar inima poate folosi și cetone, lactat și aminoacizi.1-10 Unul dintre principalii determinanți ai alegerii substratului inimii este disponibilitatea substratului. În condiții de repaus în stare hrănită și imediată postprandială, combustibilul pentru respirație este influențat de compoziția dietei, care afectează atât nivelul hormonilor din sânge, cât și al substratului. De exemplu, creșterea nivelului de glucoză în plasmă postprandială și a nivelurilor de insulină cresc absorbția și utilizarea glucozei de către inimă. În timpul postului, principalul combustibil al inimii sunt acizii grași.10 În timpul efortului, cu producția crescută de lactat, inima crește consumul de lactat și glucoză.11 Astfel, există „plasticitatea” metabolismului substratului inimii (adică, poate schimba ușor și rapid preferința de substrat în funcție de disponibilitatea substratului în condiții fiziologice). Condițiile fiziologice speciale influențează, de asemenea, alegerea substratului și revenirea la programul genelor fetale și îmbătrânirea. În starea fetală, inima folosește predominant glucoză mai degrabă decât acizi grași.12 Interesant, inima îmbătrânită este, de asemenea, asociată cu utilizarea predominant de glucoză, mai degrabă decât cu metabolismul acizilor grași.13 După cum am discutat mai târziu, inima în deficiență (din cauza cardiomiopatiei idiopatice) folosește, de asemenea, predominant glucoză, cum ar fi inima fetală și îmbătrânită.

Transferul de energie în inimă

Inima transformă energia chimică din substraturile sale în ATP și apoi folosește ATP pentru funcția celulară. Principala sursă de ATP este fosforilarea oxidativă (vezi capitolul 2). Rata mare de turnover ATP a inimii se reflectă în ratele mari de consum de oxigen ale inimii, densitatea celulară mare a mitocondriilor și densitatea mare a capilarelor în mușchiul inimii (2500 capilare/mm3 în inimă față de 400 capilare/mm3 în mușchiul scheletic roșu). Mitocondriile din mușchiul inimii nu sunt doar mai abundente, dar conțin și un număr mult mai mare de criste (locația enzimelor lanțului respirator) decât mitocondriile altor organe. Studiile clasice asupra ultrastructurii miocardului normal de șobolan au arătat că mitocondriile reprezintă 35,8% din volumul celulelor miocitelor cu un raport mitocondrie/miofibrilă de 0,75. Acest raport crește în faza incipientă a hipertrofiei induse de constricția aortică14 și scade sub valorile normale odată cu prelungirea supraîncărcării presiunii.15 Ultima scădere se datorează unei scăderi a fracției de volum a mitocondriilor, în combinație cu o creștere a fracției de volum a miofibrilelor.16 Mitocondriile izolate din inimii hipertrofiate, nedeficiente, au prezentat o activitate respiratorie crescută, comparativ cu iepurii de control17. mitocondriile de la inimile care suferă de probleme prezintă frecvențe respiratorii apropiate sau sub valorile normale și scăderea controlului respirator.18

Deși nu sunt cunoscute toate mecanismele prin care respirația este cuplată cu consumul de energie in vivo, eficacitatea fosforilării oxidative este bine stabilită. De exemplu, un mol de glucoză produce 36 de moli de ATP atunci când este oxidat, în timp ce aceeași cantitate de glucoză dă doar 2 moli de ATP când este metabolizată în lactat în condiții anaerobe. În plus, această glicoliză anaerobă mai puțin productivă este suprimată de oxigen.19 În contextul metabolismului oxidativ, este, de asemenea, bine stabilit că transferul eficient de energie are loc printr-o serie de cicluri conservate de fragmente (Figura 20-3).1 În inimă, aceste cicluri conservate de fragmente încep cu circulația însăși, continuă cu ciclul

procesele metabolice din celulă și se termină cu ciclul punților încrucișate de actină și miozină. Ciclurile conservate cu fragmente pot fi asemănate cu roțile unei biciclete, deoarece aceste cicluri de energie sunt mult mai eficiente decât căile liniare (de exemplu, glicoliza anaerobă), la fel cum roțile unei biciclete sunt un mecanism mai eficient de locomoție decât mecanismul mai liniar al mersului.20

Pe lângă conceptul de cicluri interconectate, este o practică convenabilă împărțirea transferului de energie în trei etape (Figura 20-4). Etapa 1 implică absorbția substraturilor în celulă, conversia lor în acetil-CoA și oxidarea în ciclul Krebs. Etapa 2 constă în acceptarea finală a electronilor din echivalenți reducători la oxigen molecular din lanțul respirator, care este cuplată cu refosforilarea ADP la ATP în forța motrice a protonilor. Etapa 3 este transferul de energie de la mitocondrii la restul celulei pentru activități contractile și alte activități. Această împărțire a metabolismului substratului în etape ajută la definirea locurilor în care transferul de energie poate deveni afectat și la identificarea locurilor potențiale pentru intervenția farmacologică. Pe scurt, fiecare etapă poate fi locul unui bloc metabolic care provoacă transferul de energie afectat și disfuncție contractilă. De exemplu,

absorbția deficitară a glucozei este o caracteristică a inimii, în diabetul de tip 120, oxidarea afectată a acizilor grași cu lanț lung este o caracteristică a insuficienței cardiace lipotoxice,21 fluxul ciclului Krebs afectat este o caracteristică a disponibilității limitate a cofactorilor pentru anumite dehidrogenaze22 și afectarea fluxului respirator al lanțului respirator este o caracteristică a fluxului metabolic aerobic în redirecționarea ischemiei. metabolism.23-24 Aceste concepte vor fi extinse în secțiunea privind adaptarea metabolică și inadaptarea.

În cele din urmă, în scopuri practice, este de asemenea util să se facă distincția între controlul și reglarea metabolismului. Controlul metabolic este puterea de a schimba starea metabolismului ca răspuns la un semnal extern, în timp ce reglarea metabolică este orientată spre menținerea unei stări interne constante.25 Într-un astfel de sistem, schimbările mari ale fluxului prin căile metabolice corespund unor mici modificări ale concentrațiilor metaboliților miocardici.26 Rezultă că situsurile de reglare ale metabolismului sau „pacemaker” nu sunt doar enzimele țintă, fluxul metabolic27. efectori, dar și ținte emergente pentru agenții farmacologici. Exemplele includ protein kinaza dependentă de 5'-AMP (AMPK) „indicator de combustibil” și clasa evolutivă de inhibitori parțiali de oxidare a acizilor grași (și alte medicamente active metabolic) în managementul bolii cardiace ischemice. În primul caz, AMPK este senzorul primar al încărcăturii energetice în celula mamiferelor.28 Majoritatea efectorilor epuizării ATP intracelulare sunt probabil mediați prin această cale kinazei mai degrabă decât prin efectele directe ale nucleotidelor de adenină. AMPK promovează absorbția glucozei și oxidarea acizilor grași cu lanț lung prin diferite mecanisme29, iar activitatea acestei kinaze poate fi modificată atât în mod acut (de exemplu, sarcină de lucru crescută) cât și cronic (de exemplu, ischemie și hipertrofie indusă de supraîncărcare de presiune).

METODE PENTRU DETECȚIA METABOLISMULUI DE SUBSTRAT DEFECT ÎN INIMA DUPLICĂ

Asimilarea substratului prin diferențe arteriovenoase (AV).

La începutul secolului trecut, necesarul de oxigen al inimii mamiferelor a fost stabilit de fiziologul german Hans Winterstein.31 Fiziologul britanic C. Lovatt Evans a studiat efectul diferitelor condiții mecanice asupra metabolismului gazos și asupra eficienței inimii mamiferelor.32 Cu toate acestea, abia după apariția cateterizării și canulării cardiace, metabolismul defectuos al energiei coronare a putut eșua în sinusul inimii. fi testat serios. Rezultatele au stabilit ferm că mușchiul inimii își extrage energia pentru contracție din oxidarea substraturilor care furnizează energie33 și au sugerat că consumul de oxigen este un indice al producției de energie. În ciuda eficienței scăzute a inimii umane în deficiență, rezultatele au fost dezamăgitoare, deoarece nu s-a observat nicio schimbare calitativă a metabolismului substratului prin măsurarea diferențelor AV.34 Aceste studii timpurii au descoperit că, la fel ca inima umană normală, inima care defectează în condiții de post își obținea aproximativ 30% din necesarul de energie din carbohidrați, 5% din aminoacizi, 7% din corpi cetonici, acizi grași4 și 58%. aceste măsurători timpurii ale diferențelor AV ale substraturilor nu au reușit să ofere o perspectivă asupra mecanismelor funcției cardiace

afectate. Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că aceste studii timpurii au fost limitate prin faptul că nu au folosit infuzii de trasare nemarcate radioactiv, cum ar fi palmitatul C-13, care facilitează discriminarea utilizării substratului exogen de substratul endogen.

Producerea de energie: fosforilarea oxidativă

Lanțul respirator

Mitocondrie

NAD

I-IV

O2

NADH

Ap H+

H+ H+ H+ H+

UCP

„2

Transportul energiei către și consumul de către motor: transfer și utilizare ATP

Naveta energetică a creatinkinazei

fe*ATP F 0 Pi

sintaza^1.^---

ADP

FURNICĂ

ATP

ADP ''^x'r'PCr"'> ;„."-ADP .—

\ V Contractile

—1 I 1 lucru

ATP Cr ATP

CKmito f ckMM

CH 20

Modificări ale metabolismului cardiac

Ciclul Krebs — Acetil-CoA •— Beta-oxidare

Membrana interioara

Membrana exterioara

Glicoliza

piruvat

Acizi grași liberi

Trigliceridele

Transportor de creatină

SATURARE

Transportor de acizi grași

Acizi grași liberi

Combustibil din alimente: utilizarea substratului Glucoză

FIGURA 20-4 Transferul de energie în miocitul cardiac are loc în trei etape. Fiecare etapă poate fi locul unor tulburări metabolice care cauzează sau însoțesc disfuncția contractilă a inimii. Prima etapă este absorbția substratului și metabolismul (subliniat cu roșu). În această etapă, substraturile sunt descompuse prin Ș-oxidare și glicoliză pentru a forma acetil coenzima A (CoA), din care ciclul Krebs produce NADH și CO2. A doua etapă este producerea de energie prin fosforilare oxidativă (subliniată cu albastru). Complexele de lanț respirator din mitocondrii transferă electroni de la NAHD la oxigen. Aceasta creează un gradient electrochimic de protoni (Ag H+) în membrana mitocondrială interioară, în plus față de apă și NAD. Acest gradient conduce ATP sintaza. Proteinele de decuplare (UCP) folosesc acest gradient electrochimic pentru a crea căldură în loc de ATP. A treia etapă este transferul de energie prin intermediul navetei creatin kinazei (subliniat cu verde). ATP este transferat și consumat de către ATPaza miofibrilară și alte reacții. GLUT, transportor de glucoză; Pi, fosfat anorganic; ANT, adenin nucleotid translocaza; PCr, fosfocreatină; Cr, creatină liberă; CKmit0, izoenzima creatin kinazei mitocondriale; și CKMM, izoenzima creatin kinazei miofibrilare. (Reprodus cu permisiunea lui Neubauer S. The failing heart—an engine out of fuel. NEnglJ Med 2007;356:1 140-1 151.)

producție. Studii mai recente de echilibru AV au profitat de această tehnică pentru a evalua absorbția miocardică și utilizarea substraturilor exogene versus endogene.12 În plus, unele dintre studiile timpurii ale echilibrului AV ale insuficienței cardiace nu au evaluat metabolismul substratului la pacienții cu diabet zaharat sau obezitate concomitent, care ar fi de așteptat să afecteze livrarea substratului și, prin urmare, utilizarea substratului miocardic.

Spectroscopie RMN (vezi capitolul 7)

Spectroscopia RMN a fosfaților bogati în energie și a altor compuși biologici detectează spin-ul magnetic al nucleelor atomice și este utilizată pentru a monitoriza modificările conținutului metabolic și îmbogățirea inimii intacte. Nucleele utilizate în mod obișnuit includ 1H, 2H, 13C, 15N, 17O, 31P, 23N și 39K. Spectroscopia 31P RMN este unul dintre cele mai frecvent utilizate tipuri de spectroscopie RMN, care dă vârfuri de rezonanță cantitative distincte pentru esterii monofosfați, fosfați anorganici, fosfocreatina și cei trei atomi de fosfor ai ATP (y-ATP, a-ATP și Ș-ATP). Dimensiunile acestor vârfuri sunt legate de concentrația acestor metaboliți. O scădere a raportului PCr/ATP miocardic apare relativ devreme în insuficiența cardiacă și rezultă dintr-o scădere a funcției transportorului de creatină, ceea ce duce la niveluri mai scăzute de [Cr] și [PCr]. O scădere a raportului PCr/ATP (<1,6) este un predictor al mortalității la pacienții cu cardiomiopatie dilatată (Figura 20-5).35 Scăderea raportului PCr/ATP este, de asemenea, o descoperire timpurie în cardiomiopatia hipertrofică moștenită, chiar și fără hipertrofia ventriculară stângă (LV) sinceră.36 aproximativ 50% în insuficiența cardiacă ușoară până la moderată. Concentrațiile de ADP cresc în insuficiența cardiacă.2 O scădere a nivelului de ATP miocardic apare în general doar în insuficiența cardiacă avansată. O privire de ansamblu asupra evoluției modificărilor metabolismului fosfatului de mare energie create de insuficiența cardiacă (împreună cu modificările metabolismului miocardic și fosforilarea oxidativă) este prezentată în Figura 20-6. Deși majoritatea studiilor clinice 31P RMN ale insuficienței cardiace au măsurat raportul PCr/ATP, este posibil să se cuantifice concentrațiile metaboliților miocardici prin normalizarea semnalului lor RMN la cel al unui standard de concentrație cunoscută.

DCM, PCr:ATP <1,0

CH 20

DCM, PCr:ATP <1,6

DCM, PCr:ATP > 1,6

Funcția cardiacă normală

PCr

un *P-ATP*

„Eu 1 1 1 1 1 T”

10 0 -10 -20

Rezonanța magnetică relativă

A frecvență (ppm)

Inima normală

Cardiomiopatie dilatată

FIGURA 20-6 Metabolismul card iac în insuficiența cardiacă. A, arată modificările generale ale metabolismului substratului miocardic care apar odată cu dezvoltarea insuficienței cardiace (la pacienții nediabetici, neobezi). B, arată modificările induse de insuficiență cardiacă în fosforilarea oxidativă. Există o scădere a producției de energie. C, Demonstrează modificările în metabolismul fosfatului de mare energie. (Reprodus cu permisiunea de la Neubauer S. The failing heart-an engine out of fuel. N EnglJ Med 2007;356:1 140-1 151.)

FIGURA 20-5 A, III prezintă de sus în jos: un spectre 31P-RMN la un om normal, un pacient cu cardiomiopatie dilatată, dar un raport favorabil PCr/ATP mai mare de 1,6, un pacient cu cardiomiopatie dilatată și un raport nefavorabil PCr/ATP mai mic de 1,6 și un pacient cu cardiomiopatie severă (scădere PCr/ATP) care a murit în 7 zile de la realizarea acestei imagini. B, O analiză Kaplan-Meier care arată diferențe de prognostic bazate pe PCr/ATP. C, arată imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) a unei inimi normale în comparație cu o cardiomiopatie dilatată. (Reprodus cu permisiunea de la Neubauer S. The failing heart-an engine out of fuel. N EnglJ Med 2007;356:1 140-1 151.)

Spectroscopia 1H-RMN este utilă pentru evaluarea metabolismului acizilor grași miocardici atât la modelele animale, cât și la oameni cu insuficiență cardiacă.37 Spectrele generate de 1H-RMN sunt utilizate pentru a determina depunerea intramiocelulară de trigliceride (spre deosebire de flux). Spectrele sunt achiziționate dintr-o regiune de interes din septul interventricular pentru a evita contaminarea cu grăsimea epicardică. După cum se arată în Figura 20-7, vârful spectral datorat apei este foarte mare în comparație cu vârfurile datorate trigliceridelor miocardice. Cu toate acestea, acordul dintre măsurarea prin spectroscopie 1H-RMN a trigliceridelor miocardice și metodele biochimice tradiționale este foarte bun, iar spectroscopia 1H-RMN este reproductibilă. Cantitatea de depunere miocardică de trigliceride se corelează cu creșterea masei ventriculare, remodelarea concentrică și scăderea funcției sistolice regionale (Figura 20-8).37 Această tehnică neinvazivă este deosebit de valoroasă pentru fenotiparea miocardică robustă a pacienților cu insuficiență cardiacă din diferite cauze și pentru monitorizarea răspunsurilor la terapiile de modulare metabolică.

Imagistica radionucleară: un focus pe tomografia cu emisie de pozitroni

Urmărirea căilor metabolice cu trasori radionucleari de scurtă durată a găsit aplicații clinice mai răspândite decât spectroscopia RMN, în principal în diagnostic și management.

FIGURA 20-7 Extrem stânga: Imagine prin rezonanță magnetică a inimii care arată o regiune de interes în septul ventricular. Spectrele 1H-RMN generate din regiunea de interes sunt lângă imaginea RMN. Cel mai mare vârf este din apă. Picurile trigliceridelor miocardice au fost mărite. (Reprodus cu permisiunea de la Szczepaniak LS, Dobbins RL, Metzger GJ, et al. Trigliceridele miocardice și funcția sistolica la om: evaluare in vivo prin spectroscopie de protoni localizată și imagistică cardiacă. Magn Res Med 2003;49:417-423.)

a bolii cardiace ischemice. Deși tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) poate fi utilizată pentru a evalua metabolismul glucozei miocardice sau a acizilor grași, SPECT nu poate cuantifica ratele metabolismului miocardic, astfel încât utilitatea sa pentru măsurarea metabolismului a fost limitată. În schimb, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) poate fi utilizată pentru a cuantifica oxigenul miocardic și metabolismul substratului (vezi și capitolul 36). În general, în imagistica PET sunt utilizate două tipuri de trasori care emit pozitroni: analogi de substrat derivați de generator, cum ar fi [18F]2-deoxi-2-fluoro-D-glucoza (FDG) și trasori marcați cu [11C] derivați de ciclotron, cum ar fi [1-11C]-glucoza. Principalele avantaje ale trasoarelor produse cu generator sunt că nu este necesar un ciclotron la fața locului și costul este adesea mai ieftin decât trasoarele produse de ciclotron. Principalul avantaj al trasoarelor produse de ciclotron este că (împreună cu modelarea compartimentală) pot oferi informații mai cuprinzătoare despre metabolismul miocardic intracelular. Deși detaliile complete despre toți trasorii metabolici utilizați vreodată sau în

curs de dezvoltare pentru măsurătorile metabolice miocardice depășesc domeniul de aplicare al acestui capitol, este important de remarcat că din punct de vedere clinic cel mai frecvent utilizat trasor metabolic este FDG. Metoda de calculare a ratelor de metabolism al glucozei miocardice folosind FDG necesită utilizarea unei „constante concentrate” care reprezintă raportul dintre utilizarea 2-deoxiglucozei în raport cu glucoză. Absorbția și reținerea FDG sunt liniare în timp și urmează cinetica de ordinul zero.38 În scopuri de cercetare, sunt posibile acum măsurători mai detaliate ale metabolismului și ale soartei intracelulare a substraturilor folosind glucoză, acizi grași și lactat marcați cu [1-11C], datorită dezvoltării de noi modele compartimentale care sunt utilizate împreună cu curbarea timpului PET și a curbelor de sânge pentru activitatea miocardică9. de exemplu, clearance-ul acizilor grași cu lanț lung marcați este biesponențial, sugerând atât grupuri de rotație rapide, cât și lente.40 Mărimea și panta componentelor exponențiale ale curbei timp-activitate 11C reflectă oxidarea imediată și întârziată a acizilor grași marcați. Cel mai recent, o metodologie concepută pentru a măsura oxidarea trigliceridelor endogene la animale folosind palmitatul [1-11C] și PET-ul tridimensional s-a dovedit promițătoare pentru utilizarea potențială a PET pentru măsurarea neinvazivă a oxidării trigliceridelor endogene.41

Cu toate acestea, cea mai importantă utilizare clinică pentru imagistica PET metabolică este evaluarea viabilității miocardice (vezi capitolul 36).42 Răspunsurile regionale în metabolismul substratului la ischemia miocardică pot fi vizualizate în întregime neinvaziv. Baza studiilor de viabilitate este constatarea că miocardul ischemic, necontractil, dar viabil a afectat semnificativ fluxul sanguin, dar are un metabolism normal sau îmbunătățit al glucozei, datorită unei reveniri la programul genelor fetale.

fluxul (nepotrivirea metabolismului/perfuziei) este standardul de aur actual pentru identificarea disfuncției contractile potențial reversibile cu revascularizare (Figura 20-9).

Rezultatele studiilor PET ale metabolismului miocardic în insuficiența cardiacă nonischemică la pacienții neobezi și nediabetici sunt oarecum mixte, dar în general demonstrează o schimbare către glucoză și departe de metabolismul acizilor grași.44 De exemplu, într-un studiu PET al cardiomiopatiei idiopatice umane folosind palmitatul [11C], valoarea medie a controlului LV a acizilor grași lezologici a fost semnificativă. În cazul insuficienței cardiace dintr-o cauză diferită (adică, din cauza defectelor genetice în oxidarea acizilor grași), nu utilizarea totală a acizilor grași este modificată la fel de mult, cât ratele de p-oxidare a acizilor grași sunt scăzute.46 În schimb, într-un studiu al cardiomiopatiei hipertrofice datorată unei anumite mutații (Asp175A), miocardiocardioxină consumul și metabolismul acizilor grași au fost crescute.47 Luate împreună, aceste studii demonstrează că toată insuficiența cardiacă nu este creată în mod egal în ceea ce privește metabolismul miocardic. Cauze diferite duc la modele diferite de preferință pentru substratul metabolic miocardic, chiar dacă scăderea funcției este comună tuturor. Acest lucru sugerează că modificările metabolice miocardice observate în insuficiența cardiacă nu sunt doar ca răspuns la modificările funcționale. Mai mult, sugerează că noile strategii de tratament care

vizează îmbunătățirea metabolismului miocardic vor trebui să fie individualizate în funcție de modelul metabolic specific unei anumite cauze de insuficiență cardiacă.

Tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cu medicamente standard pentru insuficiență cardiacă care vizează axa neurohormonală poate avea, de asemenea, efecte asupra metabolismului și energiei miocardice. De exemplu, p-blocantul carvedilol duce la o scădere ușor detectabilă a absorbției de acizi grași de către inimă și la o creștere a absorbției de glucoză, sugerând o dependență crescută de glucoză, un substrat care furnizează energie. Terapia cu inhibitori ai ECA a părut, de asemenea, să îmbunătățească energia miocardică în insuficiența cardiacă. Descoperirile sunt în concordanță cu conceptul unei modificări a proprietăților biologice ale inimii umane care defectează cu p-blocare, care include preferința de substrat48 și îmbunătățirea eficienței cardiace indusă de substrat.49.

FIGURA 20-9 Evaluarea viabilității miocardice. Imaginile de tomografie cu emisie de pozitroni (PET) cu axa scurtă de sus arată absorbția FDG în toate segmentele miocardice, în concordanță cu metabolismul intact al glucozei. Imaginile de jos arată o perfuzie semnificativ scăzută în peretele inferior (săgeți albe) evaluată prin absorbția de taliu-201. Demonstrarea absorbției crescute a FDG și a fluxului coronarian normal sau scăzut (nepotrivire metabolism/perfuzie) este standardul de aur actual pentru identificarea disfuncției contractile potențial reversibile cu revascularizare. (Reprodus cu permisiunea de la Cornel JH, Bax JJ, Fioretti PM, et al. Prediction of improvement of ventricular function after revascularization. 18F-fluorodeoxyglucose single-photon emission computer tomography versus low-doze dobutamin echocardiography. Eur HeartJ 1997;18(6):94.)1

Analize de transcriere

O altă dimensiune în evaluarea tulburărilor metabolice care stau la baza insuficienței cardiace este evaluarea expresiei genelor în probele de biopsie miocardică. Cu excepția afecțiunilor rare, cum ar fi boala de stocare a glicogenului și bolile cardiace lipotoxice (vezi discuția ulterioară), histologia și imunocitochimia au o utilitate limitată ca instrumente pentru diagnosticarea tulburărilor metabolice ale inimii insuficiențe. După cum sa subliniat anterior, utilizarea diferențelor AV, 31P-NMR și PET au scos la lumină o serie de defecte în metabolismul substratului energetic. Aceste descoperiri și conceptul de înfometare energetică a inimii care defectează sunt acum baza pentru studii ulterioare care examinează expresia genei cardiace a regulatorilor cheie în metabolismul substratului energetic. Mai mult decât atât, apariția RT-PCR cantitativă și a matricelor de expresie genică țintită au facilitat o evaluare mai completă a modificărilor exprimării genice metabolice în inima în deficiență.

În concordanță cu reducerea observată a capacității de oxidare a acizilor grași în insuficiența cardiacă din cardiomiopatia dilatată, expresia ARNm a enzimelor care mediază metabolismul acizilor grași cu lanț lung este reglată în jos50-51 (Figura 20-10). Reglarea în jos similară a expresiei genelor care codifică enzimele de oxidare a acizilor grași este observată în modelele animale de hipertrofie și insuficiență cardiacă.52

Multe dintre genele pentru proteinele de absorbție și oxidare a acizilor grași sunt reglate de receptorul nuclear activat de receptorul peroxizomal proliferator a (PPARa).53 Acest factor de transcripție formează un heterodimer cu receptorul retinoic X a (RXRa) și complexe cu coactivatori, cel mai proeminent PGC1a.54 Unul dintre liganzii naturali pentru PPARa a fost determinat recent: glicerol-3-fosfocolină; cu toate acestea, alte fragmente de acizi grași pot fi, de asemenea, capabile să activeze acest receptor nuclear. În modelele animale de hipertrofie cardiacă, expresia genelor și activitatea de legare la ADN a PPARa

FIGURA 20-10 Reglarea în jos a enzimelor metabolismului acizilor grași cu lanț lung la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Nivelurile de ARNm și proteine ale enzimei FAO în ventriculul stâng din inimile umane defectuoase. A, Autorradiografii reprezentative ale analizei blot de Nord (sus) și de Vest (două rânduri de jos) din ventriculul stâng a doi martori (C) și a doi subiecți cu insuficiență cardiacă. B, Barele reprezintă nivelurile medii de ARNm sau proteine la starea de echilibru prezentate ca unități arbitrare (AU), normalizate (= 100) la control (bare solide) și standardizate la semnalul obținut cu o sondă de ARNr 18S sau la proteina totală (proteina MCAD). Barele hașurate indică insuficiență cardiacă; cTNI, troponina cardiacă I. ^ Diferență semnificativă (P <.5) față de valorile de control. (Reprodus cu permisiunea de la Sack MN, Rader TA, Park S și colab. Expresia genei enzimei de oxidare a acizilor grași este reglată în jos în inima în deficiență. Circulation 1996;94:2837-2842.)

scade la fel ca și expresia diferitelor enzime implicate în p-oxidarea,53 sugerând un posibil mecanism transcripțional pentru ratele diminuate de oxidare a acizilor grași. Aceste observații sunt în concordanță cu datele care demonstrează că PPARa este reglat în jos în inima umană în deficiență.55 În plus față de PPARa, inima exprimă, de asemenea, niveluri ridicate ale receptorilor nucleari PPARp/8 și ERRa. Deși reglarea acestor factori de transcripție în insuficiența cardiacă este mai puțin clară, atât PPARp/8, cât și ERRa suprareglează multe dintre aceleași gene de oxidare a acizilor grași ca PPARa.56 În plus, PPARp/8 și ERRa sunt distincte de PPARa prin faptul că induc gene implicate în captarea glucozei și, respectiv, fosforilarea oxidativă mitocondrială. Șoarecii care supraexprimă PPARp/8 în miocard sunt rezistenți la cardiomiopatia indusă de dietă bogată în grăsimi și prezintă o protecție crescută față de leziunile de reperfuzie ischemică.56 În contrast, animalele cu o deleție specifică cardiacă a PPARp/8 dezvoltă cardiomiopatie.57 Aceste date sunt în concordanță cu conceptul că programele transcriptice induse de PPARp/8 sunt cardioprotectoare. ERRa joacă, de asemenea, un rol protector atunci când inima este expusă

la stres, cum ar fi suprasolicitarea presiunii, așa cum este evidențiată de dezvoltarea rapidă a insuficienței cardiace la șoarecii knock-out ERRa supuși benzării aortice.58 Dovezi recente sugerează, de asemenea, că căile reglate de RRa sunt reglate în jos la oamenii cu insuficiență cardiacă.59

Spre deosebire de acizii grași cu lanț lung, reglarea transcripțională a metabolismului glucozei în insuficiența cardiacă este mai puțin înțeleasă. Hipertrofia cardiacă este asociată cu o dependență crescută de oxidarea glucozei60, în timp ce cardiomiopatia de ultimă oră este asociată cu scăderea absorbției de glucoză.61 Studii recente sugerează că transportatorii de glucoză 1 și 4 sunt ambii regulați în jos la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal la nivel transcripțional. În același model, activitățile 3-fosfoglicerat kinazei și piruvat kinazei au fost, de asemenea, subreglate62, în concordanță cu o afectare a utilizării glucozei în etapele ulterioare ale insuficienței cardiace. Astfel, nu numai că diferitele cauze ale insuficienței cardiace afectează profilul metabolic al substratului inimii, ci și severitatea insuficienței cardiace îl afectează.

În plus față de modificările nivelurilor de transcriere ale enzimelor care reglează metabolismul substratului energetic, genele care controlează transferul fosfaților cu energie înaltă prin membrana mitocondrială interioară prezintă, de asemenea, modificări ale inimii în deficiență. De exemplu, un raport recent a arătat o reglare în jos a translocatorului 1 de nucleotide de adenină (ANT1) într-un model de rozătoare de insuficiență cardiacă cronică. inimă insuficientă, modificările în expresia regulatorilor căilor de transfer de energie sunt probabil care contribuie la progresia disfuncției contractile.

Transcrierile pentru proteinele mitocondriale sunt, de asemenea, scăzute în inima în deficiență. De exemplu, într-un model de șoarece de insuficiență cardiacă, transcriptele genelor codificate de ADN mitocondrial, inclusiv subunitățile complexului I (ND1, 2, 3, 4, 4L și 5), complex III (citocrom b), complex IV (citocrom oxidază) și ARNr (12S și 16S) sunt toate scăzute. Aceste modificări transcripționale au fost însoțite de modificări ale activității enzimatice a complexelor I, III și IV.65 Aceste constatări sunt în concordanță cu alte observații privind scăderea respirației mitocondriale în inima umană defectuoasă și structura și funcția mitocondrială defecte la modelele animale de insuficiență cardiacă. metabolismul acizilor grași,50 nu se poate determina cu certitudine dacă mitocondriile joacă un rol primar sau secundar în contribuția la insuficiența cardiacă.

Reglarea genelor implicate atât în oxidarea acizilor grași, cât și în capacitatea/biogeneza oxidativă mitocondrială este controlată de coactivatorii receptorilor nucleari PGC-1a și-p.67 Aceste proteine sunt foarte exprimate în inimă, unde direcționează expresia genelor prin interacțiuni cu receptorii nucleari (PPARa, PPARp/8, ERRa) și factorii de transcripție ai receptorului nenuclear (NRF-21/2, NRF-21/2, NRF-21). Natura foarte inductibilă a acestor proteine le permite să reprogrameze rapid metabolismul ca răspuns la o varietate de factori de stres. Atât la om, cât și la modelele animale de hipertrofie și insuficiență cardiacă din cardiomiopatie dilatată coactivatorii PGC-1 sunt reglați în jos. Acest lucru este susținut în continuare de observația că șoarecii lipsiți de ambele izoforme PGC-1 mor din cauza insuficienței cardiace devreme în viață.68 Astfel, deși o schimbare metabolică către

metabolismul glucozei și departe de metabolismul acizilor grași poate fi într-un fel adaptativă (de exemplu, metabolismul glucozei este mai eficient în oxigen decât metabolismul grăsimilor), o scădere marcată a metabolismului acizilor grași pare a fi dezadaptată. Scăderea metabolismului acizilor grași poate fi dăunătoare, deoarece inima poate produce mai mult ATP din fiecare acid gras cu lanț lung în comparație cu fiecare moleculă de glucoză. Așadar, o reducere semnificativă a enzimelor miocardice a acizilor grași și a metabolismului acizilor grași ar duce la o producție mai mică de energie pentru inima aflată în defecțiune.

Analiza genomică

Analiza genomică a enzimelor metabolismului lipidic are potențialul de a contribui atât la diagnosticul, cât și la prognosticul insuficienței cardiace. Cel puțin o duzină de tulburări moștenite separate ale p-oxidării acizilor grași mitocondriali au fost descrise la om (Tabelul 20-1).69 Manifestările clinice severe ale acestor erori înnăscute în enzimele oxidante ale acizilor grași umani includ cardiomiopatia dilatată și moartea subită, subliniind importanța normală a inimii acizilor grași. deficit de acil-CoA dehidrogenază (MCAD) cu lanț mediu. În plus, s-a demonstrat că polimorfismele genei PPARa influențează creșterea LV umană

TABELUL 20-1 I Defecte ale oxidării acizilor grași mitocondriali

Defect de oxidare a acizilor grași

Deficiență de CPT musculară (CPT II la adulți).

Deficiență hepatică CPT (CPT I).

deficit de MCAD

deficit de LCAD

Deficiență ETF

ETF: deficiență QO

Deficiență SCAD

deficit de LCHAD

Defect de transport al carnitinei

Deficit de 2,4-dienoil-CoA reductază

Deficit de CPT hepatomuscular (CPT II infantil).

Deficit de carnitină/acilcarnitin translocază

deficit de SCHAD

Adaptat după Coates PM, Tanaka K. Molecular basis of mitochondrial fatty acid oxidation defects. J Lipid Res 1992;33:1099-1110.

Abrevieri: CPT, carnitin palmitoiltransferaza; CPTII, carnitin palmitoiltransferaza II; CPTI, carnitin palmitoiltransferaza I; MCAD, acil-CoA dehidrogenază cu lanț mediu; LCAD, acil-CoA dehidrogenază cu lanț lung; ETF, flavoproteină cu transfer de electroni; QO, ubichinona oxidoreductază; SCAD, acil-CoA dehidrogenază cu catenă scurtă; LCHAD, 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanț lung; SCHAD, 3-hidroxiacil-CoA dehidrogenază cu lanț scurt.

320 ca răspuns la efort și hipertensiune arterială71 și pentru a modifica răspunsul la p-blocante la pacienții cu infarct miocardic recent.72 Caracterizarea ulterioară a impactului fenotipic al polimorfismelor din proteinele reglatoare metabolice are potențial prognostic și terapeutic pentru pacienții cu insuficiență cardiacă.

CH 20

ADAPTARE METABOLICA SI DEFALADAPTARE A INIMII

Poate una dintre cele mai interesante evoluții în domeniul metabolismului cardiac este recunoașterea faptului că inima posedă mecanisme definite de adaptare la stimulii externi. Stimulii sustinuti si/sau multipli pot duce, de asemenea, la remodelarea metabolica si inadaptarea inimii.

Pași care duc la remodelarea metabolică

Studiile efectuate în preparate izolate pentru inimă perfuzată au arătat că inima răspunde la schimbările din mediul său redirecționând fluxurile de substrat prin acele căi care sunt cele mai eficiente energetic într-un anumit mediu metabolic sau fiziologic. Exemple sunt suprimarea oxidării glucozei atunci când există o sursă de acizi grași și, invers, suprimarea oxidării acizilor grași cu lanț lung în prezența unor concentrații mari de glucoză și insulină.5 O creștere acută a sarcinii de lucru a inimii are ca rezultat mobilizarea și oxidarea instantanee a glicogenului și trecerea de la carbohidrati și carbohidrati ca combustibil principal (la glucoză) ca combustibil principal. respirație.73 În inimă, in vivo, această schimbare este legată de o eficiență mai mare a conversiei energiei.74

Modificările susținute în mediul inimii, cauzate de modificarea aportului de substrat sau de modificarea presiunii VS, induc schimbări specifice izoformei în proteinele sarcomrice și metabolice.75 Modificările calitative și cantitative ale expresiei genelor metabolice duc la o trecere de la grăsime la glucoză în inima hipertrofiată și atrofiată. pentru respirație,77 modificări care sunt orchestrate cel puțin parțial prin expresia alterată a genelor metabolice.

Natura dinamică a acestei oscilații între utilizările diferitelor substraturi nu este întotdeauna apreciată. După cum sa subliniat anterior, această adaptare poate fi fie acută (alterări ale proteinelor preexistente) fie cronică (alterări ale expresiei genelor, remodelare), în funcție de intensitatea și durata stimulului. În timp ce această modificare

metabolică poate fi inițial adaptabilă la un stimul pe termen scurt, ea poate avea, de asemenea, efecte dăunătoare pe termen lung și poate duce la disfuncție contractilă și eșec (inadaptare).

Hipertrofie de la suprasarcina de presiune

Impactul sarcinii de lucru asupra metabolismului cardiac, expresiei genelor și funcției a fost studiat intens. Modificările sarcinii de lucru asupra inimii au efecte atât acute, cât și cronice asupra metabolismului miocardic. Când volumul de muncă este crescut, inima răspunde rapid prin creșterea fluxului de carbon prin căile metabolice. Procedând astfel, inima echilibrează ratele reacțiilor de generare a energiei (de exemplu, fosforilarea oxidativă) cu cea a reacțiilor consumatoare de energie (de exemplu, ciclul încrucișat). Mai precis, creșterea sarcinii de lucru asupra inimii are ca rezultat rapid absorbția crescută de glucoză, glicogenoliza, fluxul glicolitic și oxidarea piruvatului (fie că provine din glucoză extracelulară, lactat extracelular sau glicogen intracelular), cu un efect redus asupra oxidării acizilor grași.78

Dacă sarcina de lucru crescută asupra inimii este susținută, inima răspunde cu modificări caracteristice ale morfologiei, mărimea celulelor și expresia genelor (de exemplu, reexprimarea genelor fetale), în paralel cu un proces de remodelare metabolică. În termeni generali, inima hipertrofiată crește dependența sa de glucoză ca combustibil, în timp ce scade oxidarea acizilor grași.79 Această reglare în creștere a metabolismului glucozei are loc chiar înainte de o creștere a masei VS.80 În mod oarecum neașteptat, cu o scădere susținută a sarcinii de lucru, inima răspunde, de asemenea, printr-o reglare în sus a metabolismului glucozei, care are ca rezultat o schimbare susținută a metabolismului glucozei. remodelare metabolică și într-o trecere de la un combustibil mai puțin eficient din punct de vedere energetic (acizi grași) la unul mai eficient din punct de vedere energetic (glucoză) pentru respirație.

Două întrebări importante apar atunci când se analizează adaptarea metabolică a inimii hipertrofiate. (1) Care este mecanismul pentru comutarea substratului și (2) de ce are loc schimbarea substratului? În trecut, studiile mecaniciste ale comutării substratului s-au concentrat pe reglarea complexului de piruvat dehidrogenază (PDC). Dovezile recente sugerează, totuși, că receptorul nuclear PPARa joacă un rol cheie de reglementare în schimbarea substratului,81 în timp ce activitatea PDC rămâne relativ neafectată ca răspuns la suprasolicitarea presiunii susținute. PPARa se leagă de promotorul și, ulterior, induce transcrierea mai multor gene care codifică proteinele implicate în metabolismul acizilor grași. Acestea includ translocaza acizilor grași (FAT/CD36), proteina de legare a acizilor grași specifică inimii (hFABP), acil-CoA sintetaza I (ACSI), malonil-CoA decarboxilaza (MCD), carnitin palmitoiltransferaza I (mCPTI) specifică mușchilor, acil-CoA dehidrogenază cu lanț mediu (MCAD) și (CoA-dehidrogenază lungă). PPARa este el însuși activat de acizii grași, formând astfel un mecanism pozitiv de feed-forward pentru oxidarea acizilor grași indusă de acizii grași. Supraîncărcarea de presiune reprimă acest mecanism prin scăderea expresiei PPARa în sine și a coactivatorului său, PGC1. Activitatea de legare a PPARa-ADN este, de asemenea, redusă prin modificarea covalentă (fosforilare) ca răspuns la

suprasolicitarea de presiune. Rezultatul este scăderea expresiei genelor de metabolizare a acizilor grași în inima hipertrofiată și, prin urmare, scăderea capacității de oxidare a acizilor grași. În plus, câțiva alți factori de transcripție (de exemplu, Sp1, Coup-TF) cunoscuți a fi activați în răspunsul la suprasarcina de presiune au fost implicați în reprimarea genelor de oxidare a acizilor grași.82 Ceea ce este mai puțin clar este mecanismul prin care dependența de glucoză ca combustibil metabolic crește în inima hipertrofiată. O posibilitate este ca oxidarea crescută a glucozei să fie rezultatul scăderii oxidării acizilor grași printr-un mecanism care îl completează pe cel descris acum aproape 40 de ani de Randle și grupul său.7 În inima normală, acizii grași suprimă oxidarea glucozei într-o măsură mai mare decât glicoliza, iar glicoliza într-o măsură mai mare decât absorbția glucozei. În schimb, glucoza suprimă și oxidarea acizilor grași5 printr-un mecanism care implică inhibarea indusă de malonil-CoA a proteinei transportoare de acizi grași CPTI83. atenuat.85 Prin urmare, există o pierdere de coordonare între oxidarea glucozei și glicoliză. Alți factori potențiali implicați în utilizarea crescută a glucozei ca răspuns la suprasolicitarea presiunii includ scăderea expresiei PDK4 (o genă țintă PPARa), activarea cronică a AMPK și nivelurile citosolice crescute de Ca2+.86

De ce apare schimbarea substratului în inima hipertrofiată? O explicație clasică pentru acest fenomen este la nivel energetic. Glucoza este o sursă de energie mai eficientă în comparație cu acizii grași (adică, mai mult ATP generat per O2 consumat). Acest lucru este deosebit de important atunci când cererea de oxigen depășește oferta de oxigen, așa cum poate fi cazul în

inimă hipertrofiată. Mai mult, există dovezi care sugerează că ATP derivat din glicolitic este utilizat de preferință de canalele ionice, ale căror activități sunt crescute în inima hipertrofiată. Cu toate acestea, schimbarea substratului poate avea roluri dincolo de funcția sa stereotipă ca furnizor de ATP, creând potențial semnale esențiale în cardiomiocitul necesare pentru adaptare și remodelare. De exemplu, așa cum sa menționat anterior, acizii grași afectează expresia mai multor gene țintă prin activarea factorului de transcripție. Lucrările efectuate în ficat ca sistem model pentru transcripția genetică controlată metabolic au arătat că metaboliții glucozei modifică expresia unor gene specifice, cum ar fi piruvat kinaza, acetil CoA-carboxilaza a și sintetaza acizilor grași.87 Factorii de transcripție specifici sensibili la glucoză (de exemplu, SP1, USF) devin activați/reversibili prin modificarea covalentă a fosfoglicozei. metaboliții de glucoză se acumulează în interiorul celulei.88 Acești factori de transcripție sunt prezenți în inimă și ambii sunt activați ca răspuns la suprasolicitarea presiunii.75 Se acumulează dovezi pentru implicarea lor în inducerea mai multor gene fetale.89 De asemenea, s-a sugerat că glucoza este implicată în inducerea factorilor de creștere și activarea factorilor de translație și, prin urmare, poate fi implicată în răspunsul trofic la supraîncărcare. Într-adevăr, supraexprimarea specifică inimii a GLUT1 sau eliminarea hFABP în inimă are ca rezultat schimbarea substratului și hipertrofie cardiacă, sugerând că utilizarea crescută a glucozei este suficientă pentru a declanșa răspunsul hipertrofic.90

După cum s-a subliniat anterior, se pare că adaptarea metabolică, inclusiv trecerea la utilizarea glucozei, poate fi importantă pentru inimă nu numai ca mijloc de generare eficientă de ATP, ci și pentru generarea de semnale intracelulare implicate în răspunsul hipertrofic la suprasolicitarea presiunii. PPARa joacă un rol cheie în această schimbare a substratului, deoarece activarea PPARa în inima hipertrofiată previne reglarea scăderii oxidării acizilor grași și blochează dependența crescută de glucoză ca răspuns la supraîncărcarea presiunii la șobolani.91 O astfel de activare a PPARa duce la disfuncție contractilă în inima hipertrofiată, susținând ideea că trecerea la presiunea excesivă a inimii este esențială pentru menținerea funcției de contractare a presiunii în inimă pentru a menține presiunea excesivă. Mai mult, inducerea a-actinei scheletice a genei fetale a fost abolită prin activarea PPARa. Activarea acestei proteine contractile ca răspuns la suprasolicitarea presiunii s-a dovedit anterior a fi dependentă de activarea factorului de transcripție care detectează glucoză, Sp1. În ciuda blocării adaptării metabolice și a expresiei genelor, răspunsul trofic la suprasolicitarea presiunii nu a fost afectat de activarea PPARa.91 Dependența crescută de metabolismul glucozei miocardice pare, așadar, esențială pentru menținerea funcției contractile și răspunsul trofic inițial adaptativ la suprasolicitarea presiunii.

REMODELARE METABOLICĂ A INIMII ÎN OBEZITATE, REZISTENTĂ LA INSULINO ȘI DIABET

Adaptarea și inadaptarea inimii în obezitate

Există o conștientizare tot mai mare a legăturii dintre obezitate și bolile cardiovasculare (vezi capitolul 22) și remodelarea cardiacă în obezitate.92 Obezitatea este o preocupare în creștere de sănătate publică și afectează aproximativ o treime din populația SUA și un procent din ce în ce mai mare la nivel mondial. Obezitatea este, de asemenea, un factor de risc major pentru dezvoltarea insuficienței cardiace. Se estimează că între 11% și 14% din totalul insuficienței cardiace se datorează numai obezității și că un procent mult mai mare din totalul insuficienței cardiace se datorează obezității și comorbidităților sale frecvente, diabet, hipertensiune arterială și boli coronariene. Acesta nu este un concept nou. „Grăsimea în toate locurile greșite”94 a fost deja descrisă de Virchow, care a observat în Patologia sa celulară că „degenerarea grasă autentică (metamorfoza) a inimii este o transformare reală a substanței sale, care are loc în interiorul fibrelor.”95 Deși metamorfoza grasă cardiacă extremă (adipositas cordis), manifestată printr-o inimă atât de rară în apă, este relativ rar îmbogățită. afectarea metabolismului trigliceridelor miocardice și a acizilor grași la o scară mai modestă pare să aibă, de asemenea, efecte dăunătoare asupra funcției inimii.96

„Lipotoxicitatea” în sens general descrie efectele absorbției excesive de acizi grași de către inimă. Când a fost descrisă pentru prima dată pe modele animale, totuși, lipotoxicitatea se referea la o cale specifică în care absorbția crescută a acizilor grași a depășit p-oxidarea și a condus la depunerea de acizi grași, producția de ceramide, creșterea activității iNOS și apoptoză. Oxidarea excesivă a acizilor grași poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea disfuncției cardiace legate de obezitate prin căi care nu duc la apoptoză. De exemplu, un

studiu asupra șoarecilor db/db a arătat că oxidarea crescută a acizilor grași miocardici precede disfuncția contractilă, sugerând că oxidarea excesivă a acizilor grași poate contribui la disfuncție. Un model de șoarece cu supraexpresia transgenică a unei proteine de transport de acizi grași în inimă a demonstrat, de asemenea, o oxidare crescută a acizilor grași cardiaci, conducând la disfuncția cardiacă diastolică.98 Generarea excesivă de radicali liberi din procesele oxidative în general poate contribui la manipularea disfuncțională a calciului și la disfuncția mai degrabă decât la disfuncția indusă de apoptoză.

La om, există tot mai multe dovezi că modificările metabolismului acizilor grași miocardici însoțesc scăderea funcției cardiace. Depunerea de grăsime a fost demonstrată în examinarea patologică a inimii umane eșuate de la pacienți obezi și diabetici.100 Această depunere de grăsime poate fi acum măsurată in vivo în mod neinvaziv, utilizând 1H-RMN, așa cum a fost descris anterior.37 Depunerea de grăsime poate fi reversibilă, așa cum a arătat într-un studiu pe pacienți obezi, diabetici, plasați pe o dietă foarte scăzută în calorii, însoțită de o dietă foarte scăzută în calorii, însoțită de o dietă foarte scăzută în calorii. îmbunătățirea funcției diastolice.101 Cu toate acestea, rămâne neclar dacă depunerea lipidelor în sine are ca rezultat disfuncție cardiacă umană sau dacă este un marker al unui mediu metabolic alterat și al metabolismului metabolic miocardic care duce la disfuncție. Obezitatea și comorbiditatea sa frecventă, rezistența la insulină, sunt, de asemenea, asociate cu absorbția, utilizarea și oxidarea crescută a acizilor grași miocardici la femeile tinere asimptomatice, fără disfuncție sistolică cardiacă clară, în comparație cu controalele potrivite în funcție de vârstă. chirurgie sau terapie dietetică) îmbunătățește, de asemenea, anomaliile metabolice ale întregului corp, disfuncția cardiacă diastolică și, ocazional, funcția sistolică.104 Faptul că pierderea în greutate are ca rezultat o îmbunătățire a disfuncției diastolice și uneori sistolice sugerează că la om, apoptoza nu este probabil mecanismul predominant prin care obezitatea provoacă insuficiență cardiacă.

Adaptarea și inadaptarea inimii în diabet

Deși întrebarea dacă există o cardiomiopatie specifică diabetului a fost dezbătută de zeci de ani (vezi capitolul 26), există tot mai multe dovezi că diabetul are efecte dăunătoare.

efecte asupra funcției cardiace care nu sunt explicate de bolile coronariene sau de altă natură cardiacă. Pacienții cu diabet zaharat au un risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă pe parcursul vieții106 și sunt suprareprezentați în bazele de date mari de insuficiență cardiacă.107 Alte dovezi pentru o „cardiomiopatie diabetică" la oameni includ o serie de observații morfologice, funcționale, energetice și biochimice. Mai mult, bolile de inimă în general reprezintă principala cauză de deces în rândul pacienților cu diabet zaharat. Această boală cardiacă în exces se observă atât la pacienții cu tip 1, caracterizați prin afectare severă sau absența secreției de insulină, cât și la pacienții cu tip 2, caracterizat printr-o combinație de rezistență la insulină a țesutului periferic și secreție compensatoare inadecvată de insulină. Rezistența la insulină este o caracteristică a ambelor tipuri de diabet.

Prevalența diabetului de tip 2 a crescut dramatic în paralel cu epidemia de obezitate.75-108 Astfel, adaptarea inimii în diabet merită discuții suplimentare. Există o depresie a oxidării

glucozei în inima diabeticului. Acest lucru se datorează probabil inhibării PDC. Activitatea PDC este afectată atât de modularea alosterică, cât și de modificarea covalentă. În starea diabetică, utilizarea crescută a acizilor grași și a corpului cetonic are ca rezultat creșterea nivelurilor intramitocondriale de acetil-CoA, care inhibă alosteric PDC. Mai mult, activarea PPARa de către acizii grași induce piruvat dehidrogenază kinaza 4 (PDK4), care fosforilează și inhibă PDC.91 În ciuda adaptării metabolice opuse aparent, inima în diabet prezintă expresia genică a izoformelor miozinei, care este similară cu cea a inimii supraîncărcate cu presiune, în special în cazul acestor feti, expresia supraîncărcării presiunii este propusă. datorită creșterii metaboliților de glucoză în cardiomiocite implicate în inducerea genelor fetale. La prima vedere acest lucru nu pare să fie în concordanță cu profilul metabolic al inimii diabetice. Cu toate acestea, dacă există hiperglicemie, viteza de transport a glucozei în inimile animalelor diabetice este adesea similară cu cea a animalelor normale, deoarece utilizarea substratului este foarte dependentă de concentrația substratului plasmatic. Datorită atenuării severe a oxidării piruvatului, ratele de oxidare a glucozei sunt mai mici decât ratele de absorbție a glucozei, ducând la acumularea intermediarilor glicolitici în inimă în timpul diabetului. Astfel, în diabet, captarea și oxidarea glucozei miocardice nu sunt la fel de strâns cuplate ca în inima normală, ceea ce are consecințe asupra expresiei genelor cardiace.

Este, de asemenea, foarte evident că diabetul este atât de mult o tulburare a metabolismului acizilor grași cât este o tulburare a metabolismului glucozei.110 La fel ca în starea de post, inima normală oxidează predominant acizii grași.111 În mediul diabetic, disponibilitatea crescută a acizilor grași este însoțită de rate și mai mari de acizi grași care susțin oxidarea conceptului actual. în inima diabeticului se datorează activării PPARa și inducției ulterioare a enzimelor de oxidare a acizilor grași reglate de PPARa.113 De exemplu, inducerea MCD în inima șobolanilor diabetici induși de streptozotocină (un model de diabet zaharat de tip I) joacă probabil un rol în scăderea nivelurilor de malonil-CoA (un inhibitor al endocrinilor și mitocodricilor) crescute. oxidarea acizilor grași.114 Modelele de diabet de tip 2 demonstrează și o creștere a oxidării acizilor grași miocardici la o vârstă fragedă și a acumulării de lipide la vârste mai înaintate.115 După cum sa menționat în secțiunea discutată anterior despre obezitate, această creștere a oxidării acizilor grași și/sau a acumulării de lipide poate avea efecte directe, lipotoxice asupra funcției cardiace. Cu toate acestea, p-oxidarea acizilor grași poate să nu se potrivească întotdeauna cu livrarea excesivă a acizilor grași către inimă, ducând la creșterea ulterioară a acizilor grași și a lipidelor intracelulare, care au fost asociate cu cardiomiopatia diabetică la modelele de rozătoare.116 În acest sens, inima diabetică pare similară cu inima obeză, deși unele studii sugerează că prima are o acumulare chiar mai mare (12). a fi mecanisme multiple care contribuie la acest tip de lipotoxicitate determinată de acumularea de lipide, inclusiv PKC activate cronic, generarea de specii reactive de oxigen (ROS) și apoptoza indusă de ceramidă. În plus, nu este surprinzător faptul că dereglarea metabolismului acizilor grași miocardici poate scădea funcția cardiacă în inima diabetică, deoarece acizii grași și metaboliții acizilor grași au funcții celulare multiple (Figura 20-13). Ei sunt mediatori ai transducției semnalului (de exemplu, activarea diferitelor izoforme ale proteinei kinazei C

(PKC), inițierea apoptozei), liganzi pentru factorii de transcripție nucleari (de exemplu, PPARa) și componente esențiale ale membranelor biologice.

Unele dintre studiile mai recente ale inimii umane în diabet demonstrează caracteristici metabolice similare celor observate în modelele animale. La pacienții cu diabet zaharat de tip I, există o creștere a consumului miocardic de oxigen și a metabolismului acizilor grași și o utilizare mai scăzută a glucozei/nivelului de insulină plasmatică,

CH 20

<z>

2,0 -r

1,8 -

1.6 -

1.4 -

1.2 -

1.0 -

0,8 -

0,6 -

0,4 -

0,2 -

0,0

ULEI ROSU O

NF

HF

HF + O

HF + DM

Modificări ale metabolismului cardiac

FIGURA 20-12 Lipotoxicitate cardiacă. Sus: Fotomicrografii ale acumulării scăzute, intermediare și ridicate de lipide în miocard, colorate cu roșu ulei O. Partea de jos: Cantitatea de trigliceride intramiocardice din inimile explantate de la donatori care nu au eșec (NF) nu este potrivită pentru transplant, pacienți neobezi cu insuficiență cardiacă (IC), pacienți obezi cu insuficiență cardiacă (IC + O) și pacienți cu insuficiență cardiacă diabetică + IC (IC + DM). Pacienții cu diabet și insuficiență cardiacă au avut niveluri mai mari de grăsime intramiocardică (* P <.05). (Adaptat de la Sharma S, Androgue JV, Golfman L, și colab.: Acumularea intramiocardică de lipide în inima umană care defectează seamănă cu inima de șobolan lipotoxică. FASEBJ. 2004; 18:1692-1700.)

FATP/FAT/CD36

(Semnalizare) *(Structural/semnalizare)* *(Energie)* *(Depozitare)*

FIGURA 20-13 Sortele multiple ale acizilor grași activați în miocitele cardiace. Consultați textul pentru discuții suplimentare.

sugerând rezistența la insulină.117-118 Cu toate acestea, miocardul poate răspunde în continuare la modificările nivelului de insulină și acizi grași liberi prin modificarea preferinței de substrat. Acest lucru sugerează că fenomenele de reglare metabolică, cum ar fi ciclul Randle sau „fenomenul Randle” sunt încă relevante pentru inima diabetică. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 fără insuficiență cardiacă, există o utilizare crescută a acizilor grași miocardici. La diabeticii de tip 2, există, de asemenea, dovezi ale acumulării crescute de acizi grași miocardici.100 După cum sa menționat anterior, acumularea de lipide la diabeticii fără insuficiență cardiacă poate fi scăzută odată cu pierderea în greutate. Energetica miocardică în diabet este, de asemenea, modificată, cu PCr/ATP scăzut în comparație cu martorii. Mai mult, această stare energetică alterată în detriment este direct legată de afectarea funcției diastolice.119 Cel puțin un studiu a legat și hiperglicemia și disfuncția diastolică.120 Încă nu se știe dacă terapiile care vizează manipularea modificărilor induse de diabet în metabolismul miocardic și/sau energetica îmbunătățesc funcția cardiacă este încă necunoscut.

Pentru a complica lucrurile, diabetul este adesea asociat cu hipertensiunea arterială, obezitatea și sindromul metabolic.108 Adăugarea altor afecțiuni fiziopatologice (în special hipertensiunea arterială) peste diabetul zaharat.

324 complică și exacerbează anomaliile metabolice miocardice ale acestuia. De exemplu, inducerea diabetului la șobolani cu hipertrofie indusă de supraîncărcare de presiune are ca rezultat insuficiență cardiacă rapidă.121 Acest fenomen este similar cu observația conform căreia reactivarea PPARa în inima hipertrofiată are ca rezultat disfuncție contractilă.91 Atenuarea oxidării de acizi grași CH 20 datorită supraîncărcării presiunii și a concomitenței cu acizi grași ar trebui să accelereze diabetul datorat supraîncărcării presiunii. depunerea de lipide în cardiomiocit,

accelerând astfel lipotoxicitatea. Astfel, forțarea unei inimi hipertrofiate să utilizeze acizi grași în mediul diabetic are ca rezultat o inimă neadaptată, prezentând disfuncție contractilă.

INTERRUPAȚIE ÎNTRE CĂILE DE SEMNALIZARE A CITOKINELOR, IMUNITATEA ÎNĂSĂ ȘI METABOLISM

Oxid nitric: Efecte asupra metabolismului

De la identificarea oxidului nitric (NO) ca factor de relaxare derivat din endoteliu (EDRF), care este un mediator al diverșilor agenți vasodilatatori, inclusiv bradikinina, rolul NO a fost implicat în diferite sisteme celulare. membranele îi permit să aibă funcții paracrine și autocrine (vezi capitolul 17).

Oxidul nitric este un modulator al metabolismului cardiac, atât oxidativ, cât și neoxidant. În primul caz, NO inhibă consumul mitocondrial de oxigen prin efectele sale asupra aconitazei, complexelor I și II ale lanțului de transport de electroni și citocrom c oxidazei, cel mai probabil datorită unei interacțiuni directe a NO cu aceste proteine care conțin fier. analogii cresc consumul de oxigen mitocondrial.124 Șoarecii knockout selectivi cu izoforma NOS sugerează că NO derivat din eNOS, izoforma NOS cea mai puternic exprimată în inimă, acționează ca un inhibitor fiziologic al consumului de oxigen mitocondrial.125

NO afectează, de asemenea, absorbția de glucoză și fluxul glicolitic. Spre deosebire de mușchiul scheletic, NO pare să inhibe metabolismul glucozei cardiace.120-127. Expunerea inimii la donatorii de NO scade absorbția de glucoză, în timp ce absorbția de glucoză este stimulată de inhibitorii NOS.120 În plus, inimile de șoarece knockout eNOS au rate crescute de absorbție a glucozei în comparație cu inimile perfuzate ex vivo de tip sălbatic. S-a postulat că aceste efecte ale NO sunt mediate de cGMP. Inhibarea enzimei glicolitice, fosfofructokinaza, de către NO se datorează, de asemenea, nivelurilor intracelulare crescute de cGMP și activării ulterioare a protein kinazei dependente de cGMP (PKG).

Rezultatele studiilor privind efectele NO asupra metabolismului acizilor grași sunt mixte. Observațiile indirecte sugerează că NO poate reduce oxidarea acizilor grași. De exemplu, activarea acetil-CoA carboxilazei de către NO are ca rezultat creșterea nivelului intracelular de malonil-CoA, un inhibitor al transportului de acil-CoA gras cu lanț lung în mitocondrie.120 Deoarece metabolismul acizilor grași mitocondriali este un proces aerob, inhibarea mitocondriale a componentelor din lanțul de electroni ar contribui probabil la inhibarea transportului de electroni prin NO. Cu toate acestea, studiile pe inima câinelui arată atât o creștere a absorbției de acizi grași liberi, cât și o scădere a coeficientului respirator (RQ) ca răspuns la donatorii de NO, ceea ce indică o dependență crescută de oxidarea acizilor grași.124 Această dependență crescută de oxidarea acizilor grași cu NO s-ar potrivi bine cu scăderea cunoscută a metabolismului glucozei cu stimularea NO.

Relevanța fiziologică a semnalizării oxidului nitric în miocard a fost subliniată de observația că semnalizarea p-3 adrenergică în inimă activează căile generatoare de NO. Activarea receptorilor p-3 de pe miocite cardiace reduce contractilitatea printr-un mecanism

dependent de NO,128 în concordanță cu efectele descrise ale NO asupra metabolismului. Nebivololul este un p-blocant de generația a treia care este un antagonist p-1 foarte selectiv, dar și un agonist al receptorului p-3. Acest medicament produce vasodilatație și cardiodepresie dependente de NO,128 care, în unele circumstanțe, se crede că îmbunătățesc echilibrul dintre livrarea și utilizarea energiei. Studiul SENIORs a investigat acest medicament la pacienți vârstnici cu insuficiență cardiacă clinică și a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a rezultatelor clinice legate de terapia cu nebivolol.129

Modularea metabolismului miocardic prin citokine inflamatorii

În ultimul deceniu, s-a sugerat că numeroase citokine sunt implicate în patogenia insuficienței cardiace.130 Dintre acestea, factorul de necroză tumorală a (TNF-a) a primit o atenție specială (vezi capitolul 11). Deși mecanismele precise prin care TNF-a și alte citokine își provoacă efectele asupra funcției contractile nu sunt încă pe deplin înțelese, inducerea apoptozei, decuplarea receptorilor p-adrenergici de la adenilat ciclază și modularea matricei extracelulare au apărut ca posibile candidați. În plus, citokinele au efecte dramatice asupra metabolismului energiei cardiace.131 Studiile asupra cardiomiocitelor au arătat că atât TNF-a, cât și interleukina-1a inhibă respirația mitocondrială și scad activitatea PDC.132 În plus, interleukina-1p crește metabolismul neoxidativ al glucozei și scade activitatea mitocondrială prin mecanismul complexului I3 și complexului II3 mitocondrial. citokinele modulează metabolismul substratului energetic nu sunt cunoscute, dar pot depinde de producția de NO, ale cărui efecte au fost discutate anterior.

Efectele semnalizării inflamatorii asupra metabolismului și funcției miocardice sunt ușor evidente în sindromul șocului septic. Acum este recunoscut că mai mult de 50% dintre pacienții cu sepsis bacterian vor dezvolta disfuncție miocardică tranzitorie indusă de inflamație.129 Cascada inflamatorie responsabilă pentru sindromul sepsisului gram negativ este declanșată de receptorul gazdă TLR4, care recunoaște lipopolizaharidele bacteriene (LPS). care este dependentă de activarea TLR4.140 Efectele cardiometabolice ale LPS includ scăderea capacității de oxidare a acizilor grași și acumularea de trigliceride miocardice.147 În concordanță cu aceste observații, LPS reglează în jos expresia genelor implicate în oxidarea acizilor grași, inclusiv PPARa, ERRa, MCAD și MCP-1.148 adăugarea receptorilor și coactivatorii PGC-1.148. reglează oxidarea acizilor grași și căile funcției mitocondriale, sunt profund reglate în jos în timpul stresului inflamator indus de TLR4. Date recente sugerează că modularea mediată de LPS a metabolismului miocardic are loc printr-un mecanism dependent de PGC-1.

Suprimarea căilor miocardice de oxidare a acizilor grași prin inflamație a fost ilustrată în continuare într-un șoarece transgenic cu supraexpresie specifică cardiacă a TNF-a.135 Similar modelului acut de stimulare LPS, șoarecii transgenici TNF-a au capacitatea redusă de oxidare a acizilor grași și reglarea în jos a genelor care codifică PGC-1a și multe enzime PGC-1a, PPARazymes. În acest sistem, s-a demonstrat că inducerea TNF a TGF-p mediază scăderea observată a transcripției genei mediate de PPARa printr-un mecanism dependent

de Smad3. Luate împreună, este clar că semnalizarea inflamatorie reprogramează metabolismul miocardic, conducând

la rate reduse de oxidare a acizilor grași. În plus față de relevanța directă pentru disfuncția miocardică indusă de sepsis, diafonia dintre căile inflamatorii și metabolice ilustrate de modelele de stimulare LPS și TNF poate fi, de asemenea, importantă pentru reprogramarea metabolică observată în insuficiența cardiacă cronică, care este adesea asociată cu inflamație crescută, în special în insuficiența cardiacă în stadiu terminal.

Modularea morții celulare programate și a supraviețuirii celulare de către metaboliții de glucoză și acizi grași

Studii recente au arătat că metabolismul energetic interacționează cu diferite căi care reglează moartea celulară programată și supraviețuirea celulară.136 Există dovezi care sugerează că metaboliții inimii servesc drept semnale pentru programele de adaptare și inadaptare (vezi Figura 20-1).137-139 De exemplu, funcțiile pleiotrope ale glucozei din inimă includ o componentă cardioprotectoare puternică. Furnizarea de glucoză în timpul stresului hipoxic,140 supraexprimarea transportorului de glucoză GLUT1 și hiperglicemia cronică reduc toate apoptoza cardiacă.153-154 În ceea ce privește efectele protectoare ale glucozei și insulinei asupra funcției celulare a inimii, trei observații sunt importante. În primul rând, în inima reperfuzată, insulina însăși crește puterea cardiacă postischemică fără creșterea ratei de oxidare a glucozei în timpul reperfuziei precoce.141 Acest lucru sugerează că insulina însăși îmbunătățește eficiența inimii fără o creștere concomitentă a ratei de oxidare a glucozei și poate fi legată de transducția semnalului insulinei în cascadă. Regulatorii cheie ai acestei căi sunt receptorul de insulină, substratul receptorului de insulină (IRS), Pl3 kinaza și Akt/protein kinaza B.142 PI3 kinaza reglează creșterea cardiacă,143 în timp ce activarea Akt reduce moartea cardiomiocitelor și induce hipertrofia cardiacă.144 În aval de activarea mTOR și ținta sa este dependentă de fosfatul146. antiapoptotic și promovează atât captarea glucozei, cât și sinteza glicogenului.146 Activarea Akt de către insulină oferă protecție miocardică prin cascada de semnalizare a insulinei,147 și se pare că inhibarea evenimentelor apoptotice timpurii de către Akt este dependentă de prima etapă a glicolizei și, mai precis de acțiunea II, care este legată de hexokină. mitocondriile.148 Activitatea crescută a hexokinazei protejează și împotriva morții celulare acute induse de oxidanți.149

Deleția GLUT4 sau privarea de glucoză, pe de altă parte, intensifică leziunea cardiacă în timpul ischemiei.30-150. Mecanismele posibile prin care glucoza protejează celula de apoptoză includ prevenirea acumulării intracelulare de Ca2+, activarea Akt144 și/sau reglarea în sus a răspunsului antiapoptotic al proteinei Bc au fost implicate în trei căi diferite. inclusiv epuizarea ATP indusă de privarea de glucoză și stimularea cascadei căii morții mitocondriale, stresul oxidativ indus de hipoglicemie și activarea căilor de semnalizare JNK/MAPK152 și stabilizarea p53 indusă de privarea de glucoză care duce la o creștere a apoptozei asociate cu p53.152.

Spre deosebire de glucoză, acizii grași sunt implicați în inducerea morții celulare programate.21 Un studiu la șobolani grași cu diabet zaharat Zucker a constatat că nivelurile ridicate de triacilglicerol miocardic au fost asociate cu creșterea scării ADN-ului (un marker al apoptozei).153 Atât acumularea de triacilglicerol miocardic, cât și ADN-ul au fost atenuate prin tratarea unui medicament cu un medicament15 mai mic. mecanismul propus de lipoapoptoză este sinteza crescută a ceramidei din palmitoil acil-CoA.153 Ceramida este un inhibitor puternic al complexului III al lanțului de transport de electroni și promovează acumularea de specii reactive de oxigen (ROS).155 Ceramida reglează, de asemenea, expresia iNOS, producția de NO și generarea de peroxinitrit. Acesta din urmă este un inductor al apoptozei.153 Studiile în cultura celulară au arătat că apoptoza indusă de acizi grași poate fi reglată și prin căi independente de ceramidă. O astfel de cale pare să fie mediată de generarea ROS.97

Metabolismul ca țintă pentru intervenția farmacologică în insuficiența cardiacă (vezi capitolul 50) Rețeaua complexă și foarte reglementată de căi metabolice oferă multe ținte potențiale pentru intervențiile medicamentoase. Printre acestea sunt proeminente medicamentele destinate să schimbe aportul de energie al inimii de la oxidarea acizilor grași la oxidarea mai eficientă energetic a glucozei. Această schimbare poate fi produsă fie prin scăderea disponibilității acizilor grași în plasmă, prin inhibarea oxidării acizilor grași, fie prin direcționarea directă a metabolismului mitocondrial. În cele din urmă, medicamentele pot avea ca scop restabilirea ciclurilor conservate.

Trimetazidină

Trimetazidina, un compus piperazinic, este un medicament antianginos utilizat pe scară largă în Franța și aparține grupului de inhibitori parțiali de oxidare a acizilor grași (așa-numiții inhibitori Pfox). Trimetazidina are efecte cardioprotectoare în modelele animale de ischemie.156 În studiile clinice cu angina pectorală stabilă cronică, trimetazidina a fost la fel de eficientă ca nifedipina și propranololul pentru tratamentul anginei stabile.157 Spre deosebire de nifedipină și propranolol, trimetazidina a provocat efecte benefice independente de orice modificări hemodinamice.

Trimetazidina este cardioprotectoare deoarece modulează metabolismul substratului energetic și poate avea, de asemenea, proprietăți antioxidante. Trimetazidina scade oxidarea acizilor grași cu lanț lung prin inhibarea 3 cetoacil-CoA tiolazei.158 Această scădere a oxidării acizilor grași duce la o creștere a oxidării carbohidraților. Această schimbare a preferinței substratului energetic are ca rezultat o cuplare îmbunătățită între glicoliză și oxidarea glucozei, scăzând astfel acumularea de protoni și Na+. Există câteva studii clinice mici care arată că trimetazidina îmbunătățește insuficiența cardiacă.159 Într-un studiu randomizat, acei pacienți cu insuficiență cardiacă care au primit trimetazidină au realizat îmbunătățiri ale clasei lor funcționale și ale funcției VS. Într-un studiu PET, trimetazidina a scăzut modest oxidarea acizilor grași miocardici fără a modifica consumul total de oxigen, ceea ce implică, dar nu dovedește o creștere a oxidării glucozei.160 Cu toate

acestea, trimetazidina are o disponibilitate limitată și nu este aprobată de FDA pentru utilizare în Statele Unite.

Ranolazină

Ca și trimetazidina, ranolazina aparţine familiei derivaţilor de piperazină, care inhibă parţial oxidarea acizilor grași și, prin urmare, îmbunătățește oxidarea glucozei.161 Există, de asemenea, unele dovezi că ranolazina poate reduce supraîncărcarea cu calciu în miocardul ischemic. Activitatea PDC, un regulator cheie al oxidării glucozei, crește după tratamentul cu ranolazină, cel mai probabil din cauza scăderii efectelor inhibitoare ale produșilor finali de P-oxidare (NADH, acetil-CoA)162 sau din cauza modificărilor stării de fosforilare. Există, de asemenea, date care arată că ranolazina îmbunătățește eficiența miocardică și funcția sistolică VS la modelele animale de insuficiență cardiacă cronică.163 Până în prezent, nu există date despre efectele ranolazinei asupra metabolismului miocardic la oamenii cu insuficiență cardiacă, deci nu are nicio indicație pentru tratamentul insuficienței cardiace în prezent.

Agenți de scădere a lipidelor

Medicamentele și alte terapii, cum ar fi scăderea în greutate, care scad livrarea acizilor grași și/sau trigliceridelor către inimă sunt ținte atractive pentru scăderea absorbției și acumulării excesive de acizi grași miocardic. Scăderea în greutate scade utilizarea acizilor grași miocardici la oamenii obezi.103 Tiazolidindione (predominant agoniști PPARy) reduc nivelurile lipidelor plasmatice și (într-un studiu) măresc utilizarea glucozei miocardice. Cu toate acestea, rezultatele privind efectul lor asupra steatozei sunt mixte,

326 cu unele studii care demonstrează o scădere, iar altele care arată o acumulare crescută de lipide în țesuturile neadipoase.104-105 Un alt medicament, acipimox, cunoscut pentru scăderea semnificativă și acută a concentrațiilor plasmatice de acizi grași liberi, eficiența cardiacă afectată și activitatea cardiacă la pacienții cu cardiomiopatie dilatată. tratament deoarece nu erau diabetici. Astfel, poate nu este de mirare că nu au beneficiat. Este posibil ca pacienții cu insuficiență cardiacă asociată diabetului și obezității subiacente, care au de la început anomalii marcate ale lipidelor miocardice, să aibă cel mai mult de câștigat din terapiile hipolipemiante.

Propionil-L-carnitină

Propionil-L-carnitina (PLC) s-a dovedit că îmbunătățește performanța contractilă postischemică în inimă, probabil prin redistribuirea esterilor acil-CoA cu lanț lung către intermediari mai puțin toxici.107,108 În inima în deficiență, PLC poate îmbunătăți metabolismul energetic prin trei mecanisme posibile. În primul rând, PLC furnizează propionat. Ca precursor al succinil-CoA, propionatul poate umple intermediarii ciclului acidului citric.109 În al doilea rând, PLC poate ridica nivelurile de CoASH liber și îmbunătățește fluxul prin a-cetoglutarat dehidrogenază. În al treilea rând, PLC poate redistribui nivelurile de carnitină între citosol și mitocondrii și poate îmbunătăți oxidarea acizilor grași în inima stresată.170 În mod colectiv, se pare că PLC (și posibil și

carnitina171) îmbunătățește fluxul de substrat și, posibil, de asemenea, funcția contractilă a inimii. Într-adevăr, modificările metabolismului substratului produse de deficiența de carnitină au ca rezultat o producție inadecvată de ATP în condiții de încărcare mare care provoacă afectarea performanței contractile cardiace, iar deficiența de carnitină poate induce, de asemenea, o serie de modificări în expresia genică a enzimelor cheie necesare pentru funcționarea și metabolismul cardiac normal.172,173. deficitul de carnitină a fost identificat ca o cardiomiopatie tratabilă.175

REZUMAT ȘI PERSPECTIVE

Inima umană este un convertor eficient de energie și consumă câteva kilograme de ATP în fiecare zi.1 Producția de ATP este legată de un sistem foarte reglat de metabolism al substratului energetic și este strâns legată atât de consumul de oxigen, cât și de funcția contractilă a inimii. Metaboliții intermediari furnizează semnale esențiale pentru căile de adaptare și inadaptare ale inimii la stimulii externi (Figura 20-14).

Deoarece insuficienta cardiaca este o boala sistemica care incepe si se termina cu inima, o apreciere a principiilor metabolismului energetic miocardic pare esentiala pentru intelegerea insuficientei cardiace. În prezent, deținem o mulțime de informații despre biochimia inimii. Într-o mare măsură, mai trebuie să se determine cum aceste informații pot fi integrate în diagnosticul și managementul insuficienței cardiace. Metabolismul energetic defectuos al inimii este atât cauza, cât și consecința insuficienței cardiace și poate fi detectat în întreaga inimă prin metode neinvazive sau în probele de biopsie miocardică prin teste de exprimare a genelor sau proteinelor sau prin analize biochimice. Intervențiile farmacologice și nutriționale care vizează modificările metabolice specifice miocardice ale unor cauze particulare de insuficiență cardiacă sunt promițătoare pentru inversarea metabolismului energetic defectuos și îmbunătățirea funcției contractile a inimii. O apreciere a rolului pivot al metabolismului în procesul de adaptare și inadaptare a inimii la stimuli externi oferă indicii esențiale pentru fiziopatologia și tratamentul insuficienței cardiace.

Mediu alterat

(de exemplu, volumul de muncă, disponibilitatea substratului, hormoni)
I

Transducția semnalului alterată
(de exemplu, AMPK, PI3K, PKC)
I

Metabolism alterat

(de exemplu, transportul glucozei, oxidarea piruvatului, p-oxidarea)
I

Semnale metabolice alterate
(de exemplu, acumularea fiziologică de glucoză și metaboliți ai acizilor grași)
I

Activități modificate ale factorului de transcripție și translație
(de exemplu, Sp1, USF1/2, c-myc, eIF2a)
I

Modificarea expresiei genelor și proteinelor
(de exemplu, inducerea proteinelor fetale, factori de creștere)
I

Adaptare (care poate deveni dezadaptativă în timp
sau în anumite condiții)

FIGURA 20-14 Secvența pașilor care duc de la mediu alterat la expresia modificată a genei și proteinei. Consultați textul pentru detalii.

REFERINȚE

Taegtmeyer, H. (1994). Metabolismul energetic al inimii: de la concepte de bază la aplicații clinice. Curr Prob Cardiol, 19, 57-110.

Neubauer, S. (2007). Inima defectuoasă - un motor fără combustibil. N Engl J Med, 356, 11401151.

Barger, PM, Browning, AC, Garner, AN, et al. (2001). p38 Protein kinaza activată de mitogen activează receptorul alfa activat de proliferatorul peroxizomului: un rol potențial în răspunsul la stres metabolic cardiac. J Biol Chem, 276, 44495-44501.

Holmes, FL (1992). Între biologie și medicină: formarea metabolismului intermediar. Berkeley, California: Universitatea din California din Berkeley.

Taegtmeyer, H., Hems, R., & Krebs, HA (1980). Utilizarea substraturilor care furnizează energie în inima de șobolan de lucru izolată. Biochem J, 186, 701-711.

0. Taegtmeyer, H., & Lesch, M. (1980). Alterarea metabolismului proteinelor și aminoacizilor în hipoxie și ischemie miocardică. În K. Wildenthal (Ed.). Procese degradante în inimă și mușchi scheletici. New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press.

Hue, L. și Taegtmeyer, H. (2009). Ciclul Randle revăzut: un cap nou pentru o pălărie veche. Am J Physiol Endocrinol Metab, 297, E578-E591.

Langendorff, O. (1895). Untersuchungen am uberlebenden Saugethierherzen. Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere, 61, 291-332.

Rohde, E. (1912). Uber den Einfluss der mechanischen Bedingungen auf die Tatigkeit und den Sauerstoffverbrauch des Warmbluterherzens. Naunyn Schmiedeberg's Arch Exp Pathol Pharmakol, 68, 401-410.

Bing, RJ, Siegel, A., Ungar, I., et al. (1954). Metabolismul inimii umane. II. Studii asupra metabolismului grăsimilor, cetonelor și aminoacizilor. Am J Med, 16, 504-515.

Gertz, EW, Wisneski, JA, Stanley, WC, et al. (1988). Utilizarea substratului miocardic în timpul efortului la om. J Clin Invest, 82, 2017-2025.

Lopaschuk, GD, Collins-Nakai, RL și Itoi, T. (1992). Modificări de dezvoltare în utilizarea substratului energetic de către inimă. Cardiovasc Res, 26, 1172-1180.

Kates, AM, Herrero, P., Dence, C., et al. (2003). Impactul îmbătrânirii asupra metabolismului substratului de către inima umană. J Am Coll Cardiol, 41, 293-299.

Meerson, FZ (1974). Dezvoltarea componentelor moderne ale mecanismului hipertrofiei cardiace. Circ Res, 35, 58-03.

Wollenberger, A., & Schulze, W. (1901). Alterări mitocondriale ale miocardului câinilor cu stenoză aortică. JBiophys Biochem Cytol, 10, 285.

10. Page, E., & McCallister, LP (1973). Descrierea microscopică electronică cantitativă a celulelor musculare ale inimii. Am J Cardiol, 31, 172.

Zak, R., & Rabinowitz, M. (1979). Aspecte moleculare ale hipertrofiei cardiace. Annu Rev Physiol, 41, 539-552.

Sordahl, LA, Liddicoat, JE, Diethrich, EB, et al. (1970). Activitatea respiratorie a mitocondriilor din inimile izolate de oameni și câini menținute într-o cameră portabilă de conservare. J Mol Cell Cardiol, 1, 379-388.

Krebs, HA, Williamson, DH, Bates, MW, et al. (1971). Rolul corpilor cetonici în homeostazia calorică. În G. Weber (Ed.), Advances in enzyme regulations. New York: Pergamon Press.

Doria, A., Nosadini, R., Avogaro, A., et al. (1991). Metabolismul miocardic la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 fără boală coronariană. Diabet Med, 8, Spec No: S104-S107.

Unger, RH, & Orci, L. (2001). Boli de liporregulare: o nouă perspectivă asupra obezității și a tulburărilor asociate. FASEB J, 15, 312-321.

Cooney, GJ, Taegtmeyer, H., & Newsholme, EA (1981). Fluxul ciclului acidului tricarboxilic și activitățile enzimatice în inima izolată de șobolan de lucru. Biochem J, 200, 701703.

Taegtmeyer, H. (1978). Răspunsuri metabolice la hipoxia cardiacă: creșterea producției de succinat de către mușchii papilari de iepure. Circ Res, 43, 808-815.

Bolukoglu, H., Goodwin, GW, Guthrie, PH și colab. (1996). Soarta metabolică a glucozei în ischemia reversibilă cu flux scăzut a inimii izolate de șobolan de lucru. Am J Physiol, 270, H817-H826.

Fell, D. (1997). Înțelegerea controlului metabolismului. Miami: Portland Press.

Brown, GC (1992). Controlul respirației și sintezei ATP în mitocondriile și celulele mamiferelor. Biochem J, 284, 1-13.

Newsholme, EA, & Start, C. (1973). Reglarea metabolismului. Londra: J Wiley & Sons.

Hardie, DG și Carling, D. (1997). Indicatorul de combustibil protein kinază activat de AMP al celulei de mamifer?. Eur JBiochem, 246, 259-273.

Russell, RR, Bergeron, R., Shulman, GI, et al. (1999). Translocarea GLUT-4 miocardică și absorbția crescută de glucoză prin activarea AMPK de către AICAR. Am J Physiol, 277, H643-H649.

Tian, R., Musi, N., D'Agostino, J., et al. (2001). Creșterea activității protein kinazei activate de adenozin monofosfat în inimile de șobolan cu hipertrofie de supraîncărcare a presiunii. Circulație, 104, 1664-1669.

Winterstein, H. (1904). Ueber die Sauerstoffatmung des isolierten Saeugetierherzens. Z Allg Physiol, 4, 339-359.

Evans, CL, & Matsuoka, Y. (1915). Efectul diferitelor condiții mecanice asupra metabolismului gazos și eficienței inimii mamiferelor. J Physiol (Londra), 49, 378-405.

Bing, RJ, Siegel, A., Vitale, AG, et al. (1953). Metabolismul inimii umane in vivo. Am J Med, 15, 284.

Blain, JM (1956). Studii asupra metabolismului miocardic. VI. Metabolismul miocardic în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Med, 20, 820-833.

Neubauer, S., Horn, M., Cramer, M., şi colab. (1997). Raportul fosfocreatină miocardică-ATP este un predictor al mortalității la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Circulation, 96, 2190-2196.

Ashrafian, H., Redwood, C., Blair, E., și colab. (2003). Cardiomiopatia hipertrofică: o paradigmă pentru epuizarea energiei miocardice. Trends Genet, 19, 263-268.

Szczepaniak, LS, Dobbins, RL, Metzger, GJ, et al. (2003). Trigliceridele miocardice și funcția sistolică la om: evaluare in vivo prin spectroscopie de protoni localizați și imagistică cardiacă. Magn Reson Med, 49, 417-423.

Nguyen, VT, Mossberg, KA, Tewson, TJ și colab. (1990). Analiza temporală a metabolismului glucozei miocardice prin 2-[18F]fluor-2-deoxi-D-glucoză. Am J Physiol, 259, H1022-H1031.

Herrero, P., Dence, CS, Coggan, AR, et al. (2007). L-3-11C-lactat ca trasor PET al metabolismului lactatului miocardic: un studiu de fezabilitate. J Nucl Med, 48, 2046-2055.

Schelbert, H., Henze, E., & Sochor, H. (1986). Efectele disponibilității substratului asupra cineticii palmitatului 11C miocardic prin tomografia cu emisie de pozitroni la subiecții normali și la pacienții cu disfuncție ventriculară. Am Heart J, 111, 1055-1065.

Kisrieva-Ware, Z., Coggan, AR, Sharp, TL, et al. (2009). Evaluarea oxidării trigliceridelor miocardice cu PET și 11C-palmitat. J Nucl Cardiol, 16, 411-421.

Schelbert, HR (2002). 18F-deoxiglucoza și evaluarea viabilității miocardice. Semin Nucl Med, 32, 60-69.

Rajabi, M., Kassiotis, C., Razeghi, P., et al. (2007). Revenirea la programul genelor fetale protejează inima stresată: o ipoteză puternică. Heart Fail Rev, 12, 331-343.

Davila-Roman, VG, Vedala, G., Herrero, P., et al. (2002). Metabolismul alterat al acizilor grași miocardici și al glucozei în cardiomiopatia dilatată idiopatică. J Am Coll Cardiol, 40, 271-277.

Geltman, EM, Smith, JL, Beecher, D., și colab. (1983). Metabolismul miocardic regional alterat în cardiomiopatia congestivă detectată prin tomografia cu pozitroni. Am J Med, 74, 773-785.

Bergmann, SR, Herrero, P., Sciacca, R., et al. (2001). Caracterizarea metabolismului alterat al acizilor grași miocardici la pacienții cu cardiomiopatie ereditară. J Inherit Metab Dis, 24, 657-674.

Tuunanen, H., Kuusisto, J., Toikka, J., et al. (2007). Perfuzia miocardică, metabolismul oxidativ și absorbția de acizi grași liberi la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică atribuită mutației Asp175Asn în gena alfa-tropomiozinei: un studiu de tomografie cu emisie de pozitroni. J Nucl Cardiol, 14, 354-365.

Eichhorn, EJ și Bristow, MR (1996). Terapia medicală poate îmbunătăți proprietățile biologice ale inimii cu defecțiuni cronice. O nouă eră în tratamentul insuficienței cardiace. Circulation, 94, 2285-2296.

Beanlands, RS, Nahmias, C., Gordon, E., et al. (2000). Efectele beta(1)-blocadei asupra metabolismului oxidativ și costului metabolic al muncii ventriculare la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: un studiu dublu-orb controlat cu placebo, tomografie cu emisie de pozitroni. Tiraj, 102, 2070-2075.

Sack, MN, Rader, TA, Park, S., et al. (1996). Expresia genei enzimei de oxidare a acizilor grași este reglată în jos în inima în deficiență. Circulation, 94, 2837-2842.

Razeghi, P., Young, ME, Alcorn, JL, et al. (2001). Expresia genetică metabolică în inima fetală și umană în defecțiune. Circulation, 104, 2923-2931.

Finck, BN și Kelly, DP (2007). Cascada reglatoare a receptorului gamma coactivator-1 (PGC-1) activat de proliferator de peroxizomi în fiziologia și boală cardiacă. Circulation, 115, 2540-2548.

Young, ME, Patil, S., Ying, J., et al. (2001). Decuplarea transcripției proteinei 3 este reglată de receptorul activat de proliferatorul peroxizomului (alfa) din inima rozătoarelor adulte. FASEB J, 15, 833-845.

Qi, C., Zhu, Y. și Reddy, JK (2000). Receptori activați de proliferatori de peroxizomi, coactivatori și ținte în aval. Cell Biochem Biophys, 32, 187-204.

Razeghi, P., Young, ME, Cockrill, TC, et al. (2002). Reglarea în jos a factorului de amplificare a miocitelor miocardice 2C și a expresiei genelor reglate de factorul de amplificare a miocitelor 2C la pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă nonischemică. Circulation, 106, 407-411.

Burkart, EM, Sambandam, N., Han, X., și colab. (2007). Receptorii nucleari PPARbeta/delta și PPARalpha direcționează programe de reglare metabolică distincte în inima șoarecelui. J Clin Invest, 117, 3930-3939.

Cheng, L., Ding, G., Qin, Q., și colab. (2004). Deleția receptorului delta activat de proliferatorul peroxizomului restricționat de cardiomiocite perturbă oxidarea miocardică a acizilor grași și duce la cardiomiopatie. Nat Med, 10, 1245-1250.

Huss, JM, Imahashi, K., Dufour, CR, et al. (2007). Receptorul nuclear ERRalpha este necesar pentru adaptarea bioenergetică și funcțională la suprasolicitarea presiunii cardiace. Cell Metab, 6, 25-37.

Sihag, S., Cresci, S., Li, AY, și colab. (2009). Reglarea în jos a genelor țintă PGC-1alpha și ERRalpha este o semnătură a inimii umane eșuate. J Mol Cell Cardiol, 46, 201-212.

Taegtmeyer, H. (2000). Genetica energetică: răspunsuri transcripționale în metabolismul cardiac. Ann Biomed Eng, 28, 871-876.

Taylor, M., Wallhaus, T., DeGrado, T., et al. (2001). O evaluare a absorbției miocardice a acizilor grași și a glucozei utilizând PET cu acid [18F]fluor-6-tia-heptadecanoic. J Nucl Med, 42, 55-62.

Dzeja, PP, Pucar, D., Redfield, MM, et al. (1999). Activitate redusă a enzimelor care cuplează procesele generatoare de ATP cu procesele consumatoare de ATP în miocardul defect. Mol Cell Biochem, 201, 33-40.

Ning, XH, Zhang, J., Liu, J., și colab. (2000). Semnalizarea și exprimarea proteinelor membranei mitocondriale în timpul remodelării ventriculului stâng și insuficienței contractile după infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol, 36, 282-287.

Dorner, A., Schulze, K., Rauch, U., şi colab. (1997). Translocator de nucleotide de adenină în cardiomiopatia dilatată: modificări patofiziologice ale expresiei și funcției. Mol Cell Biochem, 174, 261-269.

Ide, T., Tsutsui, H., Hayashidani, S., et al. (2001). Leziuni și disfuncții ale ADN-ului mitocondrial asociate cu stresul oxidativ în inimile care suferă de insuficiență după infarct miocardic. Circ Res, 88, 529-535.

Scheuer, J. (1993). Factori metabolici în insuficiența miocardică. Circulation, 87, 54-57.

Finck, BN și Kelly, DP (2006). Coactivatori PGC-1: regulatori inductibili ai metabolismului energetic în sănătate și boală. J Clin Invest, 116, 615-622.

Lai, L., Leone, TC, Zechner, C., et al. (2008). Coactivatorii transcripționali PGC-1alfa și PGC-lbeta controlează programele suprapuse necesare pentru maturarea perinatală a inimii. Genes Dev, 22, 1948-1961.

Coates, PM și Tanaka, K. (1992). Baza moleculară a defectelor de oxidare a acizilor grași mitocondriali. J Lipid Res, 33, 1099-1110.

Kelly, DP și Strauss, AW (1994). Cardiomiopatii moștenite. N Engl J Med, 330, 913-919.

Jamshidi, Y., Montgomery, H., Hense, H., și colab. (2002). Gena receptorului alfa activată de proliferatorul peroxizomului reglează creșterea ventriculului stâng ca răspuns la efort și hipertensiune arterială. Circulation, 105, 950-955.

Cresci, S., Jones, PG, Sucharov, CC, et al. (2009). Interacțiunea dintre genotipul PPARA și tratamentul cu beta-blocant influențează rezultatele clinice după sindroamele coronariene acute. Pharmacogenomics, 9, 1403-1417.

Goodwin, GW, Cohen, DM și Taegtmeyer, H. (2001). [5-3H]glucoza supraestimează fluxul glicolitic în inima izolată de șobolan de lucru: rolul căii pentozei fosfatului. Am J Physiol Endocrinol Metab, 280, E502-E508.

Korvald, C., Elvenes, OP și Myrmel, T. (2000). Metabolismul substratului miocardic influențează energia ventriculară stângă in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H1345-H1351.

Young, ME, McNulty, P. și Taegtmeyer, H. (2002). Adaptarea și inadaptarea inimii în diabet: partea a II-a: mecanisme potențiale. Tiraj, 105, 1861-1870.

Doenst, T., Goodwin, GW, Cedars, AM și colab. (2001). Modificările induse de încărcare in vivo modifică fluxurile de substrat și reacția la insulină a inimii de șobolan in vitro. Metabolism, 50, 1083-1090.

Stanley, WC, Lopaschuk, GD și McCormack, JG (1997). Reglarea metabolismului substratului energetic în inima diabeticului. Cardiovasc Res, 34, 25-33.

Goodwin, GW, Taylor, CS și Taegtmeyer, H. (1998). Reglarea metabolismului energetic al inimii în timpul creșterii acute a activității cardiace. J Biol Chem, 273, 29530-29539.

Allard, MF și Lopaschuk, GD (1996). Ischemie și leziune de reperfuzie în inima hipertrofiată. EXS, 76, 423-441.

Taegtmeyer, H., & Overturf, ML (1988). Efectele hipertensiunii moderate asupra funcției cardiace și metabolismului la iepure. Hipertensiune arterială, 11, 416-426.

Barger, PM, Browning, AC, Garner, AN, et al. (2001). p38 MAP kinaza activează PPAR(alfa): un rol potențial în răspunsul la stres metabolic cardiac. J Biol Chem, 276, 44495-44501.

van Bilsen, M., Van der Vusse, GJ, & Reneman, RS (1998). Reglarea transcripțională a proceselor metabolice: implicații pentru metabolismul cardiac. Pflugers Arch, 437, 2-14.

McGarry, JD, Mills, SE, Long, CS, et al. (1983). Observații privind afinitatea pentru carnitină și sensibilitatea malonil-CoA a carnitinei palmitoil transferazei I în țesuturile animale și umane. Demonstrarea prezenței malonil-CoA în țesuturile non-hepatice ale șobolanului. Biochem J, 214, 21-28.

Lydell, CP, Chan, A., Wambolt, RB, et al. (2002). Piruvat dehidrogenaza și reglarea oxidării glucozei în inimile de șobolan hipertrofiate. Cardiovasc Res, 53, 841851.

Allard, MF, Wambolt, RB, Longnus, SL și colab. (2000). Inimile de șobolan hipertrofiate sunt mai puțin sensibile la efectele metabolice și funcționale ale insulinei. Am J Physiol Endocrinol Metab, 279, E487-E493.

Hayashi, T., Hirshman, MF, Kurth, EJ, et al. (1998). Dovezi pentru medierea protein kinazei activate de 5'AMP a efectului contracției musculare asupra transportului de glucoză. Diabet, 47, 1369-1373.

Girard, J., Ferre, P., & Foufelle, F. (1997). Mecanisme prin care carbohidrații reglează expresia genelor pentru enzimele glicolitice și lipogenice. Annu Rev Nutr, 17, 325-352.

Vaulont, S., Vasseur-Cognet, M., & Kahn, A. (2000). Reglarea glucozei a transcripției genelor. J Biol Chem, 275, 31555-31558.

Karns, L., Kariya, K., & Simpson, P. (1995). Elementele M-CAT, CArG și Sp1 sunt necesare pentru inducerea alfa 1-adrenergică a promotorului alfa-actinei scheletice în timpul hipertrofiei miocitelor cardiace. Factor de amplificare transcripțională-1 și protein kinaza C ca traductoare conservate ai programului fetal în creșterea cardiacă. J Biol Chem, 270, 410-417.

Tian, R., D'Agostino, J., Jain, M., şi colab. (2000). Creșterea intrării de glucoză bazală prin supraexprimarea cardiacă specifică a GLUT1 determină hipertrofie și rezistență la insulină în inimile șoarecilor. Circulație, 102(8) (rezumat).

Young, ME, Laws, FA, Goodwin, GW, et al. (2001). Reactivarea receptorului alfa activat de proliferatorul peroxizomului este asociată cu disfuncția contractilă în inima hipertrofiată de șobolan. J Biol Chem, 276, 44390-44395.

Abel, ED, Litwin, SE și Sweeney, G. (2008). Remodelarea cardiacă în obezitate. Physiol Rev, 88, 389-419.

Kenchaiah, S., Evans, JC, Levy, D., și colab. (2002). Obezitatea și riscul de insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 347, 305-313.

Friedman, JJ (2002). Grăsime în toate locurile greșite. Nature, 415, 268-269.

Virchow, R. (1858). Die Zellularpathologie und ihre Begrundung auf physiologische und pathologische Gewebelehre. Berlin: Un Hirschwald.

Harmancey, R., Wilson, CR și Taegtmeyer, H. (2008). Adaptarea și inadaptarea inimii în obezitate. Hipertensiune arterială, 52, 181-187.

Listenberger, LL, Ory, DS și Schaffer, JE (2001). Apoptoza indusă de palmitat poate apărea printr-o cale independentă de ceramidă. J Biol Chem, 276, 14890-14895.

Chiu, HC, Kovacs, A., Blanton, RM, et al. (2005). Expresia transgenică a proteinei de transport acizilor grași 1 în inimă provoacă cardiomiopatie lipotoxică. Circ Res, 96, 225-233.

Andrade, FH, Reid, MB și Westerblad, H. (2001). Răspunsul contractil al mușchilor scheletici la concentrații scăzute de peroxid: sensibilitatea miofibrilară la calciu ca țintă probabilă pentru modularea redox. FASEB J, 15, 309-311.

Sharma, S., Adrogue, JV, Golfman, L., et al. (2004). Acumularea lipidelor intramiocardice în inima umană în deficiență seamănă cu inima de șobolan lipotoxică. FASEB J, 18, 16921700.

Hammer, S., Snel, M., Lamb, HJ, și colab. (2008). Restricția calorică prelungită la pacienții obezi cu diabet zaharat de tip 2 scade conținutul de trigliceride miocardice și îmbunătățește funcția miocardică. J Am Coll Cardiol, 52, 1006-1012.

Peterson, LR, Herrero, P., Schechtman, KB, et al. (2004). Efectul obezității și rezistenței la insulină asupra metabolismului substratului miocardic și eficienței la femeile tinere. Circulation, 109, 2191-2196.

Viljanen, APM, Karmi, A., Borra, R., et al. (2009). Efectul restricției calorice asupra absorbției miocardice a acizilor grași, a masei ventriculare stângi și a activității cardiace la adulții obezi. Am J Cardiol, 103, 1721-1726.

Leichman, JG, Wilson, EB, Scarborough, T., et al. (2008). Inversarea dramatică a tulburărilor în metabolismul muscular și a funcției ventriculare stângi după chirurgia bariatrică. Am J Med, 121, 966-973.

Ramani, GV, McCloskey, C., Ramanathan, RC, et al. (2008). Siguranța și eficacitatea chirurgiei bariatrice la pacienții cu obezitate morbidă cu insuficiență cardiacă sistolică severă. Clin Cardiol, 31, 516-520.

Garcia, MJ, McNamara, PM, Gordon, T., și colab. (1974). Morbiditatea și mortalitatea la diabetici în populația Framingham. Studiu de urmărire de șaisprezece ani. Diabet, 23, 105-111.

Solang, L., Malmberg, K., & Ryden, L. (1999). Diabet zaharat și insuficiență cardiacă congestivă. Sunt necesare cunoștințe suplimentare. Eur Heart J, 20, 789-795.

Taegtmeyer, H., McNulty, P. și Young, ME (2002). Adaptarea și inadaptarea inimii în diabet: partea I: concepte generale. Circulaţie, 105, 1727-1733.

Depre, C., Young, ME, Ying, J., et al. (2000). Modificări induse de streptozotocină în expresia genei cardiace în absența disfuncției contractile severe. J Mol Cell Cardiol, 32, 985-996.

McGarry, JD (1992). Și dacă Minkowski ar fi fost ageusic? Un unghi alternativ pentru diabet. Science, 258, 766-770.

Bing, RJ (1955). Metabolismul inimii. HarveyLect, 50, 27-70.

Ungar, I., Gilbert, M., Siegel, A., et al. (1955). Studii asupra metabolismului miocardic: IV. Metabolismul miocardic în diabet. Am J Med, 18, 385-396.

Finck, BN, Lehman, JJ, Leone, TC și colab. (2002). Fenotipul cardiac indus de supraexpresia PPARa imită cel cauzat de diabetul zaharat. J Clin Invest, 109, 121-130.

Sakamoto, J., Barr, RL, Kavanagh, KM, et al. (2000). Contribuția malonil-CoA decarboxilazei la ratele ridicate de oxidare a acizilor grași observate la inima diabetică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, H1196-H1204.

Aasum, E., Hafstad, AD, Severson, DL, et al. (2003). Modificări dependente de vârstă în metabolism, funcție contractilă și sensibilitate ischemică la inimile de la șoareci db/db. Diabet, 52, 434-441.

Young, ME, Guthrie, PH, Razeghi, P., et al. (2002). Deteriorarea oxidării acizilor grași cu lanț lung și disfuncție contractilă la inima obeză de șobolan Zucker. Diabet, 51, 2587-2595.

Peterson, LR, Herrero, P., McGill, J., et al. (2008). Acizii grași și insulina modulează metabolismul substratului miocardic la oamenii cu diabet de tip 1. Diabet, 57, 32-40.

Herrero, P., Peterson, LR, McGill, JB, et al. (2006). Creșterea metabolismului acizilor grași miocardici la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. J Am Coll Cardiol, 47, 598-604.

Diamant, M., Lamb, HJ, Groeneveld, Y., et al. (2003). Disfuncția diastolică este asociată cu metabolismul miocardic alterat la pacienții asimptomatici normotensivi cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat. J Am Coll Cardiol, 42, 328-335.

Sânchez-Barriga, JJ, Rangel, A., Castaneda, R., et al. (2000). Disfuncția diastolică a ventriculului stâng secundară hiperglicemiei la pacienții cu diabet zaharat de tip II. Arch Med Res, 32, 44-47.

Factor, SM, Bhan, R., Minase, T., et al. (1981). Cardiomiopatia hipertensiv-diabetică la șobolan: un model experimental de boală umană. Am J Pathol, 102, 19-28.

Moncada, S., Palmer, RM, & Higgs, EA (1991). Oxidul nitric: fiziologie, fiziopatologie și farmacologie. Pharmacol Rev, 43, 109-142.

Stumpe, T., Decking, Marea Britanie și Schrader, J. (2001). Oxidul nitric reduce aportul de energie prin acțiune directă asupra lanțului respirator în cardiomiocitele izolate. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280, H2350-H2356.

Recchia, FA, McConnell, PI, Loke, KE și colab. (1999). Oxidul nitric controlează utilizarea substratului cardiac la câinele conștient. Cardiovasc Res, 44, 325-332.

Loke, KE, McConnell, PI, Tuzman, JM și colab. (1999). Oxidul azotic endotelial derivat din oxid nitric sintaza este un regulator fiziologic al consumului miocardic de oxigen. Circ Res, 84, 840-845.

Depre, C., Gaussin, V., Ponchaut, S., et al. (1998). Inhibarea captării miocardice a glucozei de către cGMP. Am J Physiol, 274, H1443-H1449.

Young, ME, Radda, GK și Leighton, B. (1997). Oxidul nitric stimulează transportul și metabolismul glucozei în mușchiul scheletic de șobolan in vitro. Biochem J, 322, 223-228.

Rozec, B., Erfanian, M., Laurent, K., et al. (2009). Nebivololul, un beta(1)-blocant selectiv vasodilatator, este un agonist al receptorilor beta(3)-adrenergici în inima umană transplantată fără eșec. J Am Coll Cardiol, 53, 1532-1538.

Rudiger, A. și Singer, M. (2007). Mecanisme ale disfuncției cardiace induse de sepsis. Crit Care Med, 35, 1599-1608.

Kapadia, S., Dibbs, Z., Kurrelmeyer, K., şi colab. (1998). Rolul citokinelor în inima umană defectuoasă. Cardiol Clin, 16, 645-656.

Mann, DL, Knueferman, P. și Baumgarten, G. (2000). Citokinele în boala cardiacă ischemică și insuficiența cardiacă. Dialog Cardiovasc Med, 5, 135-146.

Zell, R., Geck, P., Werdan, K., și colab. (1997). TNF-alfa și IL-1 alfa inhibă atât activitatea piruvat dehidrogenazei, cât și funcția mitocondrială în cardiomiocite: dovezi pentru afectarea primară a funcției mitocondriale. Mol Cell Biochem, 177, 61-67.

Tatsumi, T., Matoba, S., Kawahara, A., et al. (2000). Producția de oxid nitric indusă de citokine inhibă producția de energie mitocondrială și afectează funcția contractilă în miocitele cardiace de șobolan. J Am Coll Cardiol, 35, 1338-1346.

Lin, WJ și Yeh, WC (2005). Implicația receptorului Toll și a semnalizării factorului de necroză tumorală alfa în șocul septic. Soc, 24, 206-209.

Sekiguchi, K., Tian, Q., Ishiyama, M., et al. (2007). Inhibarea activității PPAR-alfa la șoareci cu expresie restrictivă cardiacă a factorului de necroză tumorală: rolul potențial al TGF-beta/Smad3. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H1443-H1451.

Depre, C. și Taegtmeyer, H. (2000). Aspecte metabolice ale supraviețuirii celulare programate și ale morții celulare în inimă. Cardiovasc Res, 45, 538-548.

Jackson, SP și Tjian, R. (1988). O-glicozilarea factorilor de transcripție eucarioți: implicații pentru mecanismele de reglare transcripțională. Cell, 55, 125-133.

Clark, RJ, McDonough, PM, Swanson, E., și colab. (2003). Diabetul și hiperglicemia însoțitoare afectează ciclul calciului cardiomiocitelor prin creșterea O-GlcNAcilării nucleare. J Biol Chem, 278, 44230-44237.

Young, ME, Yan, J., Razeghi, P., et al. (2007). Reglarea propusă a expresiei genelor de către glucoză în inima rozătoarelor. Gene Regul Syst Bio, 1, 251-262.

Malhotra, R., & Brosius, FC (1999). Absorbția glucozei și glicoliza reduc apoptoza indusă de hipoxie în miocite cardiace de șobolan neonatal de cultură. J Biol Chem, 274, 1256712575.

Doenst, T., Richwine, RT, Bray, MS, et al. (1999). Insulina îmbunătățește recuperarea funcțională și metabolică a inimii de șobolan reperfuzată. Ann Thorac Surg, 67, 1682-1688.

Saltiel, AR și Kahn, CR (2001). Semnalizarea insulinei și reglarea metabolismului glucozei și lipidelor. Nature, 414, 799-806.

Shioi, T., Kang, PM, Douglas, PS și colab. (2000). Calea fosfoinozitid 3-kinazei conservată determină dimensiunea inimii la șoareci. EMBO J, 19, 2537-2548.

Matsui, T., Tao, J., del Monte, F., et al. (2001). Activarea Akt păstrează funcția cardiacă și previne leziunile după ischemia cardiacă tranzitorie in vivo. Circulation, 104, 330-335.

Sharma, S., Guthrie, PH, Chan, SS, și colab. (2007). Fosforilarea glucozei este necesară pentru semnalizarea mTOR dependentă de insulină în inimă. Cardiovasc Res, 76, 71-80.

Cook, SA, Matsui, T., Li, L., et al. (2002). Efectele transcripționale ale activării cronice a Akt în inimă. J Biol Chem, 277, 22528-22533.

Jonassen, AK, Sack, MN, Mjos, OD și colab. (2001). Protecția miocardică prin insulină la reperfuzie necesită administrare precoce și este mediată prin semnalizarea supraviețuirii celulelor kinazei Akt și p70s6. Circ Res, 89, 1191-1198.

Gottlob, K., Majewski, N., Kennedy, S., et al. (2001). Inhibarea evenimentelor apoptotice timpurii de către Akt/PKB depinde de prima etapă a glicolizei și hexokinazei mitocondriale. Genes Dev, 15, 1406-1418.

Robey, RB, Ma, J., Santos, AV, et al. (2002). Reglarea activității și expresiei hexokinazei celulelor mezangiale prin factorul de creștere asemănător factorului de creștere epidermic care leagă heparina. J Biol Chem, 277, 14370-14378.

Bialik, S., Cryns, VL, Drincic, A., et al. (1999). Calea apoptotică mitocondrială este activată de privarea de ser și glucoză în miocitele cardiace. Circ Res, 85, 403-414.

Schaffer, SW, Croft, CB și Solodushko, V. (2000). Efectul cardioprotector al hiperglicemiei cronice: efect asupra apoptozei și necrozei induse de hipoxie. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 278, 1948-1954.

Moley, KH (2000). Mueckler MM. Transportul glucozei și apoptoza. Apoptoza, 5, 99-105.

Zhou, YT, Grayburn, P., Karim, A., et al. (2000). Boala cardiacă lipotoxică la șobolani obezi: implicații pentru obezitatea umană. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 1784-1789.

Zhu, P., Lu, L., Xu, Y., și colab. (2000). Troglitazona îmbunătățește recuperarea funcției ventriculare stângi după ischemia regională la porci. Circulation, 101, 1165-1171.

Gudz, TI, Tserng, KY și Hoppel, CL (1997). Inhibarea directă a complexului III al lanțului respirator mitocondrial de către ceramidă permeabilă celulară. J Biol Chem, 272, 2415424158.

156 d'Alche, P., Clauser, P., Morel, M., et al. (1991). Evaluarea cu cartografierea potențială a efectului protector cardiac al unui medicament. Exemplu de trimetazidină. J Pharmacol Methods, 26, 43-51.

Detry, JM, Sellier, P., Pennaforte, S., et al. (1994). Trimetazidină: un nou concept în tratamentul anginei pectorale. Comparație cu propranololul la pacienții cu angină stabilă. Grupul european de studiu multicentric cu trimetazidină. Br J Clin Pharmacol, 37, 279-288.

Kantor, PF, Lucien, A., Kozak, R., et al. (2000). Medicamentul antianginos trimetazidina schimbă metabolismul energetic cardiac de la oxidarea acizilor grași la oxidarea glucozei prin inhibarea tiolazei A 3-cetoacil coenzimei mitocondriale cu lanț lung. Circ Res, 86, 580-588.

Vitale, C., Wajngaten, M., Sposato, B., et al. (2004). Trimetazidina îmbunătățește funcția ventriculară stângă și calitatea vieții la pacienții vârstnici cu boală coronariană. Eur Heart J, 25, 1814-1821.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., și colab. (2008). Trimetazidina, un modulator metabolic, are beneficii cardiace și extracardiace în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Circulaţie, 118, 1250-1258.

Zacharowski, K., Blackburn, B. și Thiemermann, C. (2001). Ranolazina, un inhibitor parţial al oxidării acizilor grași, reduce dimensiunea infarctului miocardic și eliberarea de troponină T cardiacă la șobolan. Eur J Pharmacol, 418, 105-110.

Clarke, B., Wyatt, KM și McCormack, JG (1996). Ranolazina crește piruvat dehidrogenaza activă în inimile de șobolan normoxice perfuzate: dovezi pentru un mecanism indirect. J Mol Cell Cardiol, 28, 341-350.

Chandler, MP, Stanley, WC, Morita, H., et al. (2002). Tratamentul pe termen scurt cu ranolazină îmbunătățește eficiența mecanică la câinii cu insuficiență cardiacă cronică. Circ Res, 91, 278-280.

Lautamaki, R., Airaksinen, KE, Seppanen, M., şi colab. (2005). Rosiglitazona îmbunătățește absorbția miocardică a glucozei la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și boală coronariană: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de 16 săptămâni. Diabet, 54, 2787-2794.

Wilmsen, HM, Ciaraldi, TP, Carter, L., et al. (2003). Tiazolidindionele reglează în sens pozitiv absorbția afectată a acizilor grași în mușchii scheletici ai subiecților cu diabet de tip 2. Am J Physiol Endocrinol Metab, 285, E354-E362.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., şi colab. (2006). Epuizarea acizilor grași liberi scade acut activitatea cardiacă și eficiența în insuficiența cardiacă cardiomiopatică. Circulation, 114, 2130-2137.

Di Lisa, F., Menabo, R., & Siliprandi, N. (1989). Protecția cu L-propionil-carnitină a mitocondriilor în inimile ischemice de șobolan. Mol Cell Biochem, 88, 169-173.

Liedtke, AJ, DeMaison, L. și Nellis, SH (1988). Efectele L-propionilcarnitinei asupra recuperării mecanice în timpul refluxului în inimile intacte. Am J Physiol, 255, 169-176.

Russell, RR, Mommessin, JI și Taegtmeyer, H. (1995). Îmbunătățirea mediată de propionil-L-carnitină a funcției contractile a inimilor de șobolan care oxidează acetoacetatul. Am J Physiol, 268, H441-H447.

Paulson, DJ, Traxler, J., Schmidt, M., et al. (1986). Protecția miocardului ischemic prin L-propionil-carnitină: efecte asupra recuperării debitului cardiac după ischemie și reperfuzie, transportul carnitinei și oxidarea acizilor grași. Cardiovasc Res, 20, 536-541.

Opie, LH (1979). Rolul carnitinei în metabolismul acizilor grași a miocardului normal și ischemic. Am Heart J, 97, 375-388.

Kaido, M., Fujimura, H., Ono, A., et al. (1997). Anomalii mitocondriale într-un model murin de deficit primar de carnitină. Eur Neurol, 38, 302-309.

Paulson, DJ (1998). Cardiomiopatie indusă de deficit de carnitină. Mol Cell Biochem, 180, 33-41.

Stanley, CA, DeLeeuw, S., Coates, PM, et al. (1991). Cardiomiopatie cronică și slăbiciune sau copii acute cu un defect în absorbția carnitinei. Ann Neurol, 30, 709716.

Tripp, ME, Katcher, ML, Peters, HA, et al. (1981). Deficitul sistemic de carnitină care se prezintă ca fibroelastoză endomiocardică familială. N Engl J Med, 305, 385-390.

CAPITOLUL 21

Modificări ale nutriției și masei corporale în insuficiența cardiacă

Wolfram Doehner, Stephan von Haehling și Stefan D. Anker

Tratamentul insuficienţei cardiace cronice (ICC) a făcut progrese semnificative în ultimele 2 decenii. Cu atât mai mult, înțelegerea noastră a bolii s-a dezvoltat de la un model hemodinamic de simplu eșec de pompare la o abordare complexă, care include mai multe sisteme corporale și organe și țesuturi periferice. Terapia acută și cronică îmbunătățită și o populație în creștere constantă în vârstă au dus la o prevalență și incidență în creștere a ICC.

Prevalența CHF a fost estimată la aproximativ 0,3% până la 2,4%, ceea ce înseamnă că 5 milioane de oameni din Statele Unite sunt afectați.1 Insuficiența cardiacă reprezintă 970.000 de spitalizări și 12 până la 15 milioane de vizite la cabinete în ambulatoriu în această țară pe an. În general, incidența CHF este în creștere constantă în majoritatea țărilor europene și în Statele Unite. Insuficiența cardiacă este în primul rând un diagnostic în rândul vârstnicilor și, odată cu îmbătrânirea populației, se anticipează o creștere suplimentară a prevalenței cu proporție epidemică. Estimările actuale se ridică la o incidență globală de 0,1% până la 0,5% pe an, cu dublarea cifrelor, fiecare deceniu atingând 3% la cei peste 75 de ani.

Mai mulți pacienți supraviețuiesc evenimentelor cardiace acute și trăiesc o perioadă prelungită de timp într-o stare de insuficiență cardiacă compensată. În consecință, complicațiile progresiei bolii pe termen lung ies din ce în ce mai mult în prim-plan în prezentarea clinică a pacienților. Insuficiența metabolică sistemică a apărut ca caracteristică inerentă insuficienței cardiace cronice. Semnalizarea hormonală dezechilibrată duce la modificări adaptive și eventual dezadaptative ale fluxului metabolic și, prin urmare, la menținerea țesutului structural și a stocării de energie. Scăderea în greutate și dezvoltarea cașexiei în cursul bolii au fost recunoscute ca o complicație severă a ICC cu o deteriorare suplimentară a simptomelor clinice și un prognostic deosebit de grav.

În ciuda terapiei medicale și intervenționale îmbunătățite a bolilor cardiace, mortalitatea prin ICC rămâne ridicată și, de fapt, este chiar în creștere datorită factorilor indicați anterior. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu ICC mor în decurs de 4 ani de la diagnostic.2 Acest prognostic cu adevărat devastator este comparabil cu cel al unor tipuri de cancer.3

Situația se înrăutățește considerabil odată ce cașexia cardiacă a fost diagnosticată. Deși o definiție uniformă a cașexiei cardiace a fost supusă dezbaterii de-a lungul anilor (a se vedea discuția ulterioară), majoritatea cercetătorilor au căzut unanim de acord cu privire la prognosticul deosebit de prost al pacientului cahectic. La pacienții neselectați cu ICC, ratele mortalității au fost de până la 50% în subgrupul cahectic, comparativ cu 17% în subgrupul noncahectic la 18 luni de urmărire.4 Deja o cantitate relativ mică de pierdere de țesut documentată este asociată cu o creștere semnificativă a mortalității. Considerațiile privind o anumită limită pentru pierderea în greutate pentru a identifica pacienții cu risc mai mare sunt de o relevanță deosebită pentru evaluarea clinică și identificarea pacienților cu cașexie și sunt discutate în detaliu mai târziu.

Cașexia nu este asociată doar cu un rezultat slab, ci și cu o stare simptomatică avansată, o calitate slabă a vieții și un răspuns nefavorabil la medicamente.

tratament. Deși anorexia este cu siguranță o caracteristică comună în IC și un factor care contribuie la pierderea în greutate, această caracteristică singură nu poate explica modificările metabolice observate în timpul acestei perturbări. Este printre cele mai frecvente concepții greșite că hrănirea și suplimentarea nutrițională și calorică îmbunătățită pot fi suficiente pentru a inversa în mod adecvat procesul de pierdere în greutate la

pacienții cu cașexie. Scăderea în greutate la pacientul cahectic afectează predominant proteina musculară; cu toate acestea, osul și țesutul adipos sunt de asemenea afectate mai târziu în cursul bolii. Termenele diferă mult între pacienți. Abia începem să înțelegem factorii care declanșează progresia de la ICC ambulatoriu stabil din punct de vedere clinic și ponderal la cașexia cardiacă. Cașexia nu este o caracteristică unică a ICC, dar este observată și în stadiile avansate ale unei game de boli cronice, inclusiv cancerul, bolile cronice de rinichi și ficat, artrita reumatoidă, sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA) și altele. Pe baza asemănărilor observate în procesele de semnalizare și reglare la pacienții cahectici de origine diferită, a fost emisă o cale finală comună de pierdere în greutate în boala cronică.5

În acest capitol este prezentată o privire de ansamblu asupra cunoștințelor actuale despre dezechilibrul metabolic, aspectele nutriționale și semnificația cașexiei cardiace în ICC.

COMPOZIȚIA CORPORULUI ȘI INSUFICIENTA CARDIACA DIN PERSPECTIVA ISTORICĂ ȘI PUBLICĂ: PARADOXUL OBEZITĂȚII

Pierderea în greutate și dezvoltarea cașexiei în asociere cu bolile cardiace sunt cunoscute de secole de medici ca „signum mali ominis”, indicând boala în stadiu terminal și calitatea vieții precare. Cașexia (greacă: „rau” din kakos; „starea lui hexis”) constituie faza sa terminală și se dezvoltă în stadii avansate ale diferitelor boli cronice (de exemplu, ICC, boala pulmonară obstructivă cronică sau cancer). Deja în Grecia antică, o clinică pitorească

descrierea cașexiei a fost oferită de Hipocrate: „Carnea se consumă și devine apă,... abdomenul se umple de apă, picioarele și picioarele se umflă, umerii, claviculele, pieptul și coapsele se topesc.. Boala este fatală.6” În ciuda schimbării manifeste a formei și aspectului

pacientului, o stare de investigație sistematică nu a fost extinsă recent în acest aspect. Slăbiciunea și dorința redusă de a mânca au fost ușor acceptate ca mecanism de bază al pierderii în greutate.7 Investigarea tot mai mare a semnificației și mecanismelor subiacente ale pierderii în greutate și modificărilor compoziției corporale în ICC a relevat impactul semnificativ al insuficienței metabolice ca trăsătură caracteristică a fiziopatologiei CHF care contribuie atât la morbiditatea, cât și la mortalitatea pacienților.

Greutatea corporală este un parametru dinamic și are un anumit ritm pe durata vieții.8 În prezent, conștientizarea publicului cu privire la greutatea corporală și compoziția corporală este mai preocupată de excesul de greutate și de creșterea în greutate decât de pierderea în greutate și, prin urmare, majoritatea programelor la adulți vizează reducerea dimensiunii corporale. Acest lucru face dificilă stabilirea unei opinii mai diferențiate asupra asocierii dintre compoziția corporală și morbiditate și mortalitate. Trebuie remarcat, totuși, că principiile care au fost dovedite pentru populațiile sănătoase pot să nu fie aplicabile pe deplin în situația pacienților cu boli cronice. De fapt, s-au acumulat dovezi convingătoare că criteriile OMS ale indicelui de masă corporală normal (IMC, Figura 21-1) pot să nu fie aplicabile pacienților cu ICC în ceea ce privește supraviețuirea optimă.

Date mai recente dintr-o analiză în colaborare a 57 de studii prospective cu mai mult de 890.000 de participanți, mai ales în Europa de Vest și America de Nord, au arătat, de asemenea, la nivel epidemiologic, că IMC mai mic de 22,5 kg/m2 este asociat invers cu mortalitatea generală, în principal din cauza asocierilor inverse puternice cu bolile respiratorii și cancerul pulmonar.10

Într-un număr de populații cu ICC din studii mari controlate multicentric, a reieșit că pacienții cu supraponderali și obezitate ușoară au rate de supraviețuire mai bune decât pacienții cu un IMC mai mic de 25 kg/m2, limita superioară a normalului conform criteriilor OMS. Din studiul Digitalis Investigation Group (DIG), au fost analizați 7767 de pacienți, arătând o asociere mai degrabă liniară decât în formă de U între IMC și supraviețuire.11 Chiar și după ajustarea multivariabilă, pacienții supraponderali și obezi au avut un risc mai mic de deces (HR 0,88, 95% CI 0,80 până la 0,96 și HR 0,92%, IC1, 0,92%, 0,92%, IC1, 0,92%, IC). respectiv) comparativ cu IMC normal. În populația de studiu a programului Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM), 7599 de pacienți cu ICC (NYHA II-IV) cu un spectru larg de fracție de ejecție a ventriculului stâng (media 39%) au fost analizați pentru IMC și supraviețuire; 1831 de pacienți au decedat în timpul urmăririi (în medie 37,7 luni). Supraviețuirea optimă a fost observată la subgrupul de pacienți cu un IMC de 30 până la 34,9 kg/m2, cu o creștere gradată a riscului de mortalitate la loturile cu IMC mai mic (vezi Figura 21-1).12 Mai mult, riscul crescut de deces la pacienții cu IMC mai mare de 35 nu a fost semnificativ statistic. Aceste asocieri nu au fost modificate de vârstă, fumat sau FEVS.

Într-o analiză post-hoc a 5010 pacienți din Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), din nou, a fost observată o asociere liniară treptată între IMC și rata mortalității (Tabelul 21-1).13 Într-o meta-analiză a nouă studii observaționale în populații cu ICC, a fost evaluat efectul greutății corporale asupra mortalității de toate cauzele, cu o perioadă de urmărire de

28 de pacienți, într-o perioadă de urmărire totală de pacienți. 2,7 ani.14 Anchetatorii au raportat constatarea uniformă că, în toate studiile incluse în analiză, supraponderalitatea și obezitatea au fost asociate cu rate mai scăzute ale mortalității de toate cauzele și ale mortalității cardiovasculare.

S

o'

?

5'

Z c

o'

? tu ?

FIGURA 21-1 Mortalitatea în programul de studiu CHARM în subgrupele de pacienți în funcție de IMC. Cea mai scăzută mortalitate a fost observată în subgrupul IMC 30 q3 până la 34,9, cu o creștere treptată a riscului în grupurile cu IMC mai scăzut. (Adaptat de Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, et al. Indicele de masă corporală și prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: perspective din candesartan în insuficiența cardiacă: evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM) pro- (2. gram. Circulation 2007;1 16:627-636.) ='

n> tu 3

Constatarea constantă că IMC mai mare nu este asociat cu o mortalitate crescută în ICC este opusă curbei în formă de U a asocierii dintre IMC și supraviețuire, care este cunoscută din analizele populaționale. Această descoperire i-a determinat pe cercetători să inventeze termenul „paradox al obezității”.11 Interesant, aspectul „paradoxului” poate fi privit ca o reflectare a așteptărilor care sunt alimentate din studiile epidemiologice la subiecții sănătoși. O concluzie importantă din aceste constatări este că echilibrul metabolic și compoziția corporală trebuie privite dintr-o perspectivă diferită la pacienții cu o boală cronică, cum ar fi CHF, în comparație cu subiecții sănătoși. Perspectivele și „cunoștințele comune” asupra greutății și compoziției corporale de la o populație normală sănătoasă pot să nu fie traduse necritic la astfel de populații de pacienți, deoarece pot exista diferențe semnificative în homeostazia metabolică la pacienții cronici.

Definiția Cardiac Cachexia

Deciziile clinice în medicina modernă se bazează în mare măsură pe variabile cuantificabile ca bază pentru definiții clare și ghiduri pentru identificarea și gestionarea afecțiunilor medicale. Din păcate, nu există o definiție universală disponibilă pentru identificarea

adecvată a pacienților cahectici sau a pacienților cu risc.15 Până acum rămâne la latitudinea medicului individual să observe acest aspect important în progresia bolilor. Confuzia suplimentară este cauzată de nomenclatura inconsecventă folosită atunci când descrie pierderea corporală. Într-adevăr, termeni descriptivi precum „cașexie", „anorexie", „sarcopenie", „malnutriție" și chiar „hipercatabolism" sunt adesea folosiți ca sinonimi. în timp ce

332 sarcopenia se referă la pierderea musculară „normală" asociată vârstei,16 greutatea poate rămâne în mare măsură echilibrată, deoarece mușchiul I este înlocuit cu țesut adipos. Spre deosebire de cașexie, pierderea în greutate din cauza malnutriției și anorexiei este complet reversibilă cu un aport alimentar adecvat. Pierderea poftei de mâncare sau anorexia provoacă mai degrabă pierderea masei adipoase decât a țesutului muscular. Malnutriția CH 21 este, de asemenea, asociată cu pierderea corporală, în principal a țesutului adipos. În cele din urmă, termenul „hipercatabolism" nu poate fi evaluat în timpul examenului clinic și nu apreciază procesele anabolice ca fiind cealaltă parte a echilibrului metabolic.17

Mai multe definiții ale cașexiei cardiace au fost prezentate în diferite studii folosind o serie de teste clinice, cum ar fi grosimea pliului pielii, conținutul de țesut adipos, IMC și altele.

Definiția recent propusă, derivată din baza de date SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) pare cea mai potrivită pentru a îndeplini cerințele de utilitate și aplicabilitate clinică.18 În populația de studiu SOLVD de 1929 de pacienți cu ICC, o pierdere în greutate needematoasă mai mare de 6% din greutatea corporală totală pe o perioadă de 6 sau mai multe luni a fost identificată ca fiind un predictor de mortalitate de la 5 la 5%. 15%. Această constatare a fost validată în populația de studiu a studiului V-HeFT II, confirmând puterea prognostică puternică și independentă a acestei limite de a prezice mortalitatea la pacienții cu ICC.

Mai multe aspecte sunt importante pentru a sublinia aplicabilitatea acestei definiții. În primul rând, procesul dinamic de pierdere de țesut, mai degrabă decât o evaluare unică a IMC, este apreciat ca principiu de bază al cașexiei, evitând părtinirea din partea compoziției corporale astenice constituționale. Pierderea în greutate observată poartă informațiile semnificative ale unei spirale dăunătoare în curs de degradare a țesuturilor (Figura 21-2).19

În al doilea rând, o scădere în greutate mai mare de 6% din greutatea corporală este în comparație, o mică diferență care este în contrast cu percepția destul de tradițională a pacienților cahectici. Mai mult, metoda simplă de a obține un istoric al greutății asigură caracterul practic și aplicabilitatea definiției în orice condiție clinică fără costuri. În special, severitatea cașexiei cardiace poate să nu se coreleze întotdeauna cu criteriile clasice de severitate a bolii, ca o clasă funcțională a Asociației Inimii din New York (NYHA), fracția de ejecție a ventriculului stâng sau durata efortului.

În ultimii ani s-au desfășurat o serie de conferințe cu scopul de a ajunge la un consens pentru o definiție comună a cașexiei în bolile cronice. Conform documentului de consens publicat recent, rezultat în urma acestor conferințe5, cașexia trebuie luată în considerare la pacienții adulți cu boli cronice, care prezintă o scădere în greutate de 5% sau mai mult în până la 12 luni (sau au un indice de masă corporală <20) și respectă cel puțin trei din cinci criterii clinice sau de laborator (Tabelul 21-2). Cu această definiție a cașexiei, rezultatele studiului intervențional vor fi mai aplicabile cașexiei de diferite cauze, iar căutarea unui tratament eficient poate atinge anumite repere în viitorul apropiat.

Mecanisme de modificare a compoziției corporale în insuficiența cardiacă cronică

Cașexia cardiacă ca entitate clinică este recunoscută ca un sindrom complex cu factori multipli interrelaționați. Pacienții experimentează de obicei pierderea progresivă în greutate cu modificări ale compoziției corporale și homeostazie perturbată a mai multor sisteme ale corpului. Există dovezi pentru activarea sistemelor neuroendocrine și inflamatorii, creșterea lipolizei, pierderea musculară, lipsa poftei de mâncare și malabsorbția.23-24 Importanța căilor individuale și interacțiunea lor exactă sunt încă incomplet înțelese.

FIGURA 21-2 Mortalitatea pacienților cu ICC în subgrupe în funcție de IMC și cu greutate corporală stabilă (cifrele arată intervalul IMC pe grup) în comparație cu pacienții cu pierdere în greutate observată de 7,5% din greutatea corporală (curba neagră). Cea mai bună supraviețuire a fost observată la pacienții cu obezitate ușoară (IMC 28 până la 32). Cu toate acestea, cea mai mare mortalitate a avut loc la pacienții cu pierdere în greutate documentată. (Adaptat de la Davos CH, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Masa corporală și supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică fără cașexie: importanța obezității. J Card Fail 2003;9:29-35.)

TABELUL 21—2 Definiția consensuală a cașexiei la un pacient adult: criterii de diagnostic

Prezența unei boli de bază

ŞI

Pierdere în greutate > 5% în 12 luni sau mai puțin (sau indicele de masă corporală <20)

PLUS

>3 din 5 criterii

Scăderea forței musculare

Oboseală

anorexie

Indicele de masă fără grăsimi scăzut

Biochimie anormală

Inflamaţie

Anemie

Albumină serică scăzută

Adaptat după Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Caşexia: o nouă definiție. Clin Nutr 2008;27:793-9.

Nutriția și Reglarea Hrănirii

Pierderea poftei de mâncare și aportul alimentar inadecvat sunt componente importante care contribuie la dezvoltarea pierderii în greutate și a cașexiei în ICC. Această anorexie poate apărea ca o consecință a invalidității simptomatice a pacienților din cauza slăbiciune, dispnee, oboseală sau letargie.25 De asemenea, edemul intestinal care duce la greață, absorbția diminuată și enteropatia cu pierdere de proteine au fost descrise în acest context. consecinţă a mai multor regimuri de medicamente zilnice. De asemenea, restricţiile alimentare impuse pot avea un rol, care, având în vedere cele menționate anterior, trebuie privit cu mare atenție la nivel individual.

Reglarea hrănirii este un echilibru reglat complex în cadrul unui model homeostatic de sațietate-foame (Figura 21-3), cu o multitudine de factori implicați. Reglarea fină a apetitului este caracterizată de pleiotropism și redundanță - două principii cheie în fiziologia echilibrată. Mulți dintre factorii implicați sunt din ce în ce mai investigați și vor fi discutați pe scurt cu referire la observații specifice

Acțiune orexigenă

Aportul alimentar f Cheltuielile energetice |

Acțiune anti-orexigenă

Aportul alimentar | Cheltuieli cu energie f

FIGURA 21-3 Reglarea de bază a aportului alimentar și a cheltuielilor energetice. Interacțiune reciprocă, pleiotropism și redundanță. AgRP, proteină înrudită cu agouti; CART, transcriere legată de cocaină și amfetamine; NPY, neuropeptida Y; POMC, proopiomelanocortin; MSH, hormon de stimulare a melanocitelor; hipotalamus lateral LH; PYY, peptidă YY; VMH, hipotalamus ventromedial; CCK, colecistochinină.

în CHF. Hipotalamusul a fost identificat ca locul central de reglare a apetitului cu o „zonă de hrănire" laterală și un „centru de sațietate" medial.27 Stimularea primului a crescut nevoia de a consuma alimente; acesta din urmă declanșează încetarea alimentației. Numeroși mediatori iau parte la controlul acestor centri din hipotalamus. Pentru o anumită persoană în condiții normale, un echilibru echilibrat între ambele căi are ca rezultat un punct de referință definit individual de greutate corporală și compoziție destul de stabilă. Fluctuațiile excesive de ambele părți, totuși, provoacă modificări ale greutății și ale compoziției corporale, care se pot transforma în afecțiuni medicale sau boli.

Neuropeptida Y

Neuropeptida Y (NPY) este un neurotransmițător în sistemul nervos central și periferic, care este stocat în principal în hipotalamus ca loc central de reglare a apetitului.28 NPY este un jucător central în reglarea apetitului cu o capacitate orexigenă puternică (adică stimularea aportului alimentar). Excreția de NPY din hipotalamus crește în timpul postului și exercițiilor fizice. Pe lângă creșterea apetitului, este modulată o serie de căi care declanșează o cascadă de semnalizare hormonală. Activitatea parasimpatică și inducerea factorului de eliberare a corticotropinei sunt stimulate, acesta din urmă producând eliberarea de hormon adrenocorticotrop și cortizol. Activitatea simpatică și cheltuielile de energie, pe de altă parte, sunt suprimate. Calea NPY, la rândul său, este suprimată de insulină și leptina polipeptidică derivată din adipocite (vezi discuția ulterioară).29

Un studiu pe 30 de pacienți cu ICC și 16 martori sănătoși a demonstrat niveluri plasmatice crescute de NPY la pacienții cu ICC (P <.01).30 Deși vasoconstricția este un efect al NPY endogen, perfuzia intravenoasă a peptidei nu a avut efect hemodinamic.31.

leptina

Leptina (greacă: leptos, „subțire") a fost primul hormon derivat din adipocite care a fost descoperit.32-33 Leptina este produsă exclusiv de adipocite și identificarea ei a depășit paradigma conform căreia țesutul adipos servește doar ca depozit de energie pasivă. În consecință, există o corelație strânsă între dimensiunea țesutului adipos și nivelurile serice de leptină cu niveluri mai mari la femei comparativ cu bărbați.34 Acesta circulă în fluxul sanguin fie liber, fie legat de proteine și poate traversa bariera hemato-encefalică. Un număr mare de OBRb, una dintre cele cinci izoforme ale receptorului leptinei, este exprimată în

plexul coroid și hipotalamus și, prin urmare, leptina este văzută ca legătura dintre țesutul adipos și sistemul nervos central care mediază reglarea centrală a sațietății și a metabolismului energetic. Dincolo de efectele sale centrale, leptina poate avea acțiuni periferice pleiotrope. Receptorii leptinei sunt, de asemenea, exprimați în mai multe țesuturi periferice, cum ar fi insulele pancreatice, ficat, rinichi, plămâni, glandele suprarenale, inimă și mușchii scheletici. control multihormonal (cum ar fi insulina, glucocorticoizii, catecolaminele).

Este un regulator cheie al aportului alimentar și al homeostaziei energetice. Nivelurile de leptina cresc odată cu acumularea de țesut adipos și scad în timpul privării de grăsime corporală. Într-adevăr, s-a demonstrat că o reducere cu 10% a greutății corporale a condus la o reducere cu 53% a leptinei serice, în timp ce o creștere a greutății corporale cu 10% a determinat o creștere cu 300% a leptinei serice. Activarea acestui sistem prin celulele pro-opiomelanocortină (POMC), hormonul de stimulare a melanocitelor (MSH) și receptorul de melanocortină de tip 4 (MC4R) duce în cele din urmă la suprimarea aportului de alimente (efect antiorexigen) și la creșterea consumului de energie. Pe de altă parte, leptina suprimă calea antagonistă (adică, orexigenă) a proteinei NPY/agouti-related (AgRP).41,42 În plus, ambele sisteme sunt vizate de câteva semnale metabolice periferice, inclusiv insulina, glucoza, grelina și peptida YY43,44.

În ICC, s-au observat niveluri de leptină păstrate45 și chiar crescute.46 La pacienții cahectici, nivelurile leptinei serice sunt semnificativ mai scăzute decât la pacienții noncahectici, mai degrabă în intervalul valorilor normale.47 În special, cantitatea de țesut adipos semnificativ redusă la pacienții cahectici48 poate explica

334 nivelurile pseudonormale ale leptinei. Într-adevăr, ajustarea pentru cantitatea de țesut adipos dezvăluie că atât pacienții cahectici cât și noncachectici I CHF sunt relativ hiperleptinemici.40 Aceste constatări pledează împotriva rolului predominant al apetitului redus reglat de leptină în dezvoltarea cașexiei cardiace. Efectele indirecte ale hiperleptinemiei pot avea totuși un rol contributiv la CH 21, cum ar fi prin rezistența la insulină și rezistența dobândită la hormonul de creștere, care se observă că ambele sunt legate de hiperleptinemie în CHF.40-49.

Melanocortinele

Melanocortinele stimulează în primul rând melanogeneza și/sau steroidogeneza în melanocite și, respectiv, în celulele corticale suprarenale. Melanocortinele pot lega și activa cinci receptori diferiți pentru melanocortină.50 Aportul de alimente și cheltuiala energetică sunt reglate în principal prin MC4R, care sunt distribuite pe scară largă în sistemul nervos central, inclusiv hipotalamus, talamus și măduva spinării.51

Melanocortinele sunt antiorexigene și pierderea semnalizării normale a melanocortinei duce la hiperfagie și obezitate.52-53-54 Hiperactivitatea acestui sistem, pe de altă parte, ar duce la suprimarea aportului alimentar și la reglarea cheltuială energetică.55 Sunt tot mai multe dovezi că creșterea activității melanocortinei joacă un rol principal în patogeneza.

datorită unei producții crescute de citokine proinflamatorii sistemice.58 În situații experimentale în cancer sau insuficiență renală, antagoniștii melanocortinei s-au dovedit că îmbunătățesc aportul alimentar și masa corporală slabă. Această abordare pare fezabilă pentru terapia cașexiei în boala cronică; cu toate acestea, studiile sunt justificate pentru a testa aplicabilitatea la oameni.59

Grelin

Grelina este produsă în principal în regiunea fundului de ochi a stomacului,00-01, dar este exprimată și în alte organe, inclusiv în duoden, jejun, ileon și colon (cu expresie în scădere treptată), unde favorizează motilitatea gastrică. placenta.04 Grelina activă se leagă de receptorul secretagog al hormonului de creștere (GHS-R), un receptor cuplat cu proteina G.05,00 Fiziologic, grelina induce eliberarea hormonului de creștere și are proprietăți de reglare a apetitului și antiinflamatoare. Hormonul de creștere este eliberat într-o manieră dependentă de doză din glanda pituitară la legarea grelinei de GHS-R.00 La om, dozele mari de grelină cresc, de asemenea, nivelurile de hormon adrenocorticotrop — prolactină și cortizol.07.

Neuronii care exprimă grelina din hipotalamus au contact direct cu neuronii care conțin NPY, proteină legată de agouti (AgRP) și proopiomelanocortină (POMC; vezi Figura 21-3).08 Prin urmare, este probabil ca grelina să-și exercite efectul asupra hrănirii prin stimularea eliberării de NPY și AgRP,09, deși în general, nu reduce eliberarea de POMC08. bariera hematoencefalică, grelina injectată la periferie este capabilă să stimuleze hipotalamusul70 și aportul alimentar.71 S-a observat semnalizarea grelinei prin fibrele nervoase aferente ale vagului72, care, printre alte zone țintă, se proiectează spre stomac și intestin.

Inhibarea indusă de grelină a exprimării citokinelor proinflamatorii a fost raportată într-o manieră dependentă de timp și doză,73 și a fost descrisă proliferarea reglată în jos a celulelor T activate anti-CD3 murine. celule.70

Niveluri plasmatice crescute de grelină au fost demonstrate la pacienții cu insuficiență cardiacă cahectică, comparativ cu pacienții cu ICC noncachectici, în asociere cu niveluri crescute de hormon de creștere și TNF-a.77 Într-un studiu pilot necontrolat la pacienții cu ICC predominant cahectic, perfuzia de grelină a arătat rezultate cardiovasculare promițătoare. FEVS a crescut și nivelurile plasmatice ale peptidei natriuretice de tip B au scăzut pe parcursul perioadei de tratament de 3 săptămâni. Rezultate similare privind funcția inimii, greutatea corporală și compoziția corporală au fost descrise în modele animale de insuficiență cardiacă.79 În prezent, mai multe studii urmăresc să reproducă aceste date într-un mod dublu-orb, controlat cu placebo, dar rezultatele sunt inconsecvente80,81 și sunt necesare cercetări suplimentare pentru a stabili potențialul terapeutic al grelinei.

Adiponectina

Adiponectina este un alt hormon derivat din țesutul adipos cu funcție de semnalizare prin feedback pentru a regla metabolismul echilibrat al substratului energetic și compoziția

corpului. Jucând omologul leptinei, nivelurile plasmatice de adiponectină sunt invers legate de depozitele de grăsime82, iar nivelurile scăzute de adiponectină sunt asociate cu o rezistență crescută la insulină,83 în timp ce nivelurile ridicate de adiponectină indică o sensibilitate îmbunătățită la insulină.84 Nivelurile de adiponectină sunt crescute în CHF.85,80 Nivelurile crescute ale adiponectinei sunt direct legate de starea LV și severitatea simptomelor disfuncția88 și adiponectina a fost identificată ca un marker independent al prognosticului afectat în ICC.89 Acest lucru este oarecum surprinzător deoarece ICC este frecvent asociată cu sensibilitatea afectată la insulină (vezi discuția ulterioară). Sunt necesare mai multe cercetări pentru a descoperi relevanța patofiziologică a adiponectinei în ICC.

Activarea imună cronică (vezi capitolul 11)

Reglarea hormonală a compoziției corporale, a hrănirii și a fluxului metabolic, așa cum s-a subliniat anterior, are interconexiuni strânse și multiple cu activarea inflamatorie cronică, o caracteristică observată frecvent în ICC. De la descrierea inițială a nivelurilor crescute de TNF a în CHF90, au fost sugerate o serie de ipoteze diferite pentru a explica originea activării imune în această boală. Producția de citokine proinflamatorii a fost atribuită secreției de către celulele mononucleare, deși miocardul pare a fi o altă sursă importantă. Cu toate acestea, se pare că numai miocardul eșuat este capabil să producă TNF.91 Unele dovezi sugerează că catecolaminele măresc eliberarea de citokine miocardice. Alte concepte sugerează un răspuns la leziunea miocardică92 și subperfuzia țesuturilor periferice93 ca mecanisme de bază. S-a propus, de asemenea, că edemul crescut al peretelui intestinal poate cauza afectarea funcției de barieră a peretelui intestinal. Acest lucru duce la o translocare crescută a componentelor bacteriene, cum ar fi lipopolizaharida (LPS), o componentă a peretelui celular din bacterii gram-negative și unul dintre cei mai puternici inductori ai citokinelor proinflamatorii și în special a TNF a.94 Într-adevăr, s-a demonstrat că cantități foarte mici (patofiziologice) din această substanță sunt capabile să inducă niveluri de LPS9 în mod deosebit de crescute în sânge. pacienții cu ICC în timpul decompensării edematoase (adică, când sunt prezente semne clinice de congestie severă a țesuturilor.90 Este foarte posibil ca ipotezele menționate mai degrabă să se completeze mai degrabă decât să se excludă, dar este cu siguranță adevărat că activarea inflamatorie este mult mai mult decât un epifenomen în ICC.

Eșecul anabolic

Hormonul de creștere (GH)

Hormonul peptidic din glanda pituitară anterioară are un rol central în reglarea rezervelor de energie și exercită efecte anabolice puternice. Efectele pleiotrope ale GH sunt mediate de activarea factorului de creștere asemănător insulinei-1 (IGF-1) și a somatomedinelor.97 Sediul principal al sintezei IGF-1 este ficatul, dar țesuturile periferice sunt, de asemenea, capabile de producerea acestuia.98

Acțiunile directe ale GH includ o creștere a sintezei proteinelor musculare99, dar și efecte asupra metabolismului glucozei, lipidelor și sodiului. Efectele lipolitice contribuie la utilizarea sporită a grăsimilor. Astfel, GH joacă un rol semnificativ în reglarea metabolismului substratului și a compoziției corpului la om.

În ciuda conceptului terapeutic plauzibil și intrigant de a preveni pierderea țesuturilor și cașexia prin administrarea de GH recombinată, rezultatele unei serii de studii au fost dezamăgitoare.100-101-102 O explicație a abordării eșuate poate proveni dintr-o observație a rezistenței dobândite la GH la CHF103 caracterizată printr-o creștere de trei ori a nivelului de GH la pacienții cu CHF103, comparativ cu o creștere de trei ori a pacienților cu CHF și noncactic. subiecții sănătoși în paralel cu niveluri mai mici decât cele normale de IGF-1.

Rezistența la insulină (vezi și capitolele 20 și 26)

Pe lângă funcția centrală de regulator al homeostaziei glucozei, al fluxului de energie și al utilizării substratului în general, insulina este cel mai puternic hormon anabolic din fiziologia umană. În contextul ICC, funcția de semnalizare a insulinei afectată (adică rezistența la insulină) a fost raportată cu mai bine de un deceniu în urmă.104 Diabetul zaharat evident este o comorbiditate comună în ICC, iar Euro Heart Failure Survey a raportat o incidență de până la 27%.105 Deoarece rezistența la insulină apare cu ani dacă nu cu zeci de ani înainte de a fi îndeplinite criteriile clinice cu mult mai mari ale diabetului zaharat. Într-adevăr, afectarea subclinică a metabolismului glucozei a fost raportată la 43% dintre pacienții cu ICC.106 De asemenea, este bine stabilit că diabetul zaharat este un factor de risc important pentru dezvoltarea ICC.107.

Important este că rezistența la insulină apare ca o consecință a ICC și independent și pe lângă sindromul metabolic, un factor de risc clar pentru insuficiența cardiacă de tip ischemic. Rezistența la insulină în ICC se corelează direct cu severitatea stării simptomatice.108 Într-un studiu pe 41 de pacienți și 21 de subiecți de control sănătoși, sensibilitatea la insulină (evaluată prin testarea toleranței la glucoză intravenoasă) a fost redusă cu 31% la pacienții cu ICC comparativ cu martorii ($P < 0,01$), iar la pacienții de control a jeun (nivelul de insulină < 8,1 seric) a fost mai mare (nivelul de insulină la pacienți <8,01). Nivelurile de leptina au ramas singurul predictor independent al rezistentei la insulina. Mai mult, un studiu recent a identificat rezistența la insulină ca un prognostic la pacienții cu ICC independent de factorii de prognostic stabiliți anterior.109 S-a demonstrat că proteina de transport GLUT 4 mușchilor scheletici – etapa limitatoare a ratei de absorbție a glucozei și utilizarea ulterioară ca substrat energetic – este redusă în ICC bine în paralel cu severitatea ICC (Figura 1121 cu rezistența la Mecanism la pacienții). CHF nu sunt pe deplin înțelese, dar sunt probabil un grup complex de mecanisme, inclusiv interacțiunea hormonală, activarea imună, stresul oxidativ, afectarea hemodinamică și hipoperfuzia tisulară, adaptarea mușchilor scheletici la stilul de viață cu dizabilități și altele (Figura 21-5).111

Mecanismele fiziopatologice și implicațiile clinice și prognostice sugerează rezistența la insulină ca o țintă potențială a tratamentului, în special atunci când sunt implicate pierderea corporală și cașexia. Noua clasă de sensibilizatori la insulină sau glitazone ar fi o opțiune plauzibilă. Utilizarea TZD în ICC este, totuși, limitată de caracteristicile lor de a crește retenția de lichide și edem, sugerând progresia bolii insuficienței cardiace112 și creșterea spitalizării.113 Există studii recente care raportează date promițătoare în favoarea acestui concept în ceea ce privește beneficiul prognostic114'115 și evaluarea funcțională a miocardului. recomandat.117

FIGURA 21-4 Reducerea proteinei de transport GLUT 4 în mușchiul scheletic la pacienții cu ICC în funcție de severitatea CHF (NYHA I/II n = 18, NYHA III/IV n = 11). +P <.05, ++P <.01 față de controale (n = 7). (Adaptat de la Doehner W, Gathercole D, Cicoira M, et al. Transportorul redus de glucoză GLUT4 în mușchii scheletici prezice rezistența la insulină la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică nediabetică, independent de compoziția corpului. Int J Cardiol 2010; 138:19-24.)

Factori genetici

Activare neurodendocrina

Catecolamine

Peptide natriuretice

compozitia corporala

Activarea imună proinflamatoare

TNF a

Ceramidă

Hipoxia tisulară

Dezechilibru hormonal

Cortizol/DHEA

leptina

Rezistent Ghrelin Adiponectin

Vârstă

Rezistenta la insulina

Perfuzie tisulară afectată

Volumul accidental Fluxul sanguin periferic Rezistența vasculară

Modificări ale mușchilor scheletici Masura musculară Schimbarea tipului de fibre I-II Metabolismul oxidativ Transportor GLUT4

Stilul de viață

Exercita

Dieta

Droguri

p-Blocker

Steroizi

Disfuncție endotelială Efect de barieră?

FIGURA 21-5 Factori care contribuie la afectarea sensibilității la insulină în ICC. (Adaptat după Doehner W., von Haehlling S., Anker SD. (2005). Chronische Herzinsuffizienz: eine metabolische Erkrankung, Von der Pathophysiologie zu neu-en Therapieansatzen. Kardiologie up2date, 1,45-58.)

MECANISME DE RĂȘIDERE ÎN DIFERITE

Investigațiile unor compartimente specifice de țesut dezvăluie caracteristici detaliate ale pierderii corporale, dincolo de pierderea evidentă clinic a greutății corporale totale. Depleția masei corporale slabe este o caracteristică dominantă a cașexiei cardiace. Atrofia musculară este observată la până la 68% dintre pacienții cu ICC.118 Reducerea țesutului muscular este de cea mai mare importanță în asociere cu evoluția stării simptomatice a pacienților. S-a demonstrat, totuși, că masa osoasă și grăsime, de asemenea, scade mai târziu în cursul bolii, toate adăugându-se la pierderea netă în greutate observată a pacienților.

Mușchi (vezi și capitolul 19)

Sediul major al pierderii de proteine a fost observat în mușchiul scheletic. Studiile cursului de timp au arătat că procesul de degradare a țesuturilor în mușchii scheletici începe devreme în cursul bolii, înainte ca pierderea în greutate să devină evidentă. Într-un studiu al pacienților noncachectici și cahectici cu CHF stabil și, controale sănătoase de vârstă similară au fost evaluate folosind tehnologia de absorbție dublă a energiei (DEXA). Interesant, nu a fost observată nicio diferență de greutate, ceea ce sugerează înlocuirea mușchilor cu țesut nefuncțional. Pacienții cahectici au avut mai mult reduse slabă (-20% față de CHF noncahectic, -21% față de control), grăsime (-37% față de CHF noncachectic, -33% față de control) și țesut osos (-16% față de CHF noncachectic, -18% față de control) (toate P <.0001; Figura 21-6). Calea ubiquitină-proteazom a fost identificată ca fiind calea pentru proteoliză accelerată în diferite condiții catabolice. S-a demonstrat că IGF-1 și insulina suprimă expresia atrogin-1, o ubiquitin ligază specifică mușchilor care induce atrofia.120 Această capacitate a IGF-1 și a insulinei constituie noi acțiuni importante ale acestor hormoni care trebuie să contribuie în mod major la capacitatea lor de a stimula creșterea musculară.

Un număr de tulburări metabolice au fost descrise în mușchiul scheletic al pacienților cu ICC (Tabelul 21-3). Studiile de biopsie au arătat defecte ale enzimelor oxidative și lipolitice, succinat dehidrogenazei, citrat sintetazei și P-hidroxiacil dehidrogenazei.121 Capacitatea redusă de efort la pacienții cu ICC rezultă în mare parte din pierderea musculară.122 De fapt, modificările cantitative și calitative ale mușchilor scheletici ar putea explica unele dintre simptomele majore, cum ar fi limitarea precoce a efortului, cum ar fi oboseala mai bună decât oboseala mai bună decât efortul fizic. anomalii ale parametrilor hemodinamici centrali.123-124

Aceste anomalii periferice pot chiar explica progresia bolii prin menținerea unui cerc vicios de deteriorare a ICC, a inventat „ipoteza musculară” (Figura 21-7).125

Cu toate acestea, după debutul risipei tisulare și observarea cașexiei, fluxul sanguin periferic devine un predictor mai puternic al capacității de efort decât masa musculară.126 Acest lucru sugerează că fluxul nutrițional afectat către mușchiul scheletic este un motiv major pentru reducerea capacității maxime de efort a pacienților cu ICC. Deteriorarea metabolismului mușchilor scheletici, observată la membrele inferioare și superioare în timpul efortului la pacienții cu ICC, a fost legată de toleranța sistemică la efort.127 În studiile RMN, s-a demonstrat că și țesutul miocard este pierdut la pacienții care dezvoltă cașexie, deși cantitatea poate să nu contribuie semnificativ la modificarea greutății observată.21,22.

Țesut adipos (vezi și capitolul 20)

Lipoliza este controlată în principal de enzima lipaza sensibilă la hormoni. Este activat în principal de catecolamine prin intermediul adrenoceptorilor P. Peptidele natriuretice (peptide natriuretice atriale, de tip B și de tip C) au fost identificate recent ca fiind implicate în metabolismul celulelor adipoase.128 Peptidele natriuretice controlează mobilizarea lipidelor și oxidarea lipidelor prin creșterea cGMP și lipoliza intracelulară.

Insulina este principala substanță antilipolitică. Pierderea țesutului adipos la pacienții cu cașexie ar putea fi mediată de creșterea lipolizei sau reducerea lipogenezei.131 Datele studiilor de la pacienții cu cașexie canceroasă indică faptul că mecanismul predominant este creșterea lipolizei. Într-adevăr, nivelurile de glicerol plasmatic a jeun, care reflectă degradarea trigliceridelor, sunt mai mari la pacienții cu cancer cu scădere în greutate decât la cei fără.132-133 Acest lucru nu a fost demonstrat la pacienţii cu caşexie cardiacă sau la pacienţii cu ICC; cu toate acestea, este tentant să se speculeze că nivelurile crescute ale catecolaminelor și, eventual, peptidelor natriuretice pot fi responsabile pentru pierderea țesutului adipos care a fost observată la astfel de pacienți.119

n = 14 n = 38 n = 17

FIGURA 21-6 Masa de țesut muscular al picioarelor din compoziția corporală la pacienții cu CHF noncachectic (ncCHF), cahectic (cach) și martori. Măsurătorile compoziției corporale determinate prin absorbție duală cu raze X. *P <.05; ***P <.001 față de controale, nc CHF vs. cCHF P <.001. (Adaptat de la Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL și colab. Citokine și neurohormoni referitoare la modificările compoziției corporale în sindromul de pierdere a insuficienței cardiace cronice. Eur Heart J 1999;20:683-693.)

FIGURA 21-7 Ipoteza musculară a insuficienței cardiace cronice. O reducere inițială a funcției ventriculare stângi activează un ciclu de auto-întărire de anomalii ale mușchilor scheletici și semnalizare de feedback central. Acest lucru contribuie la intoleranța la efort și la o activare simpatică ulterioară care, la rândul său, agravează funcția ventriculară stângă, menținând un cerc vicios de deteriorare. (Adaptat de la Coats AJ, Clark AL, Piepoli M, et al. Simptome și calitatea vieții în insuficiența cardiacă: ipoteza musculară. Br HeartJ 1994;72(suppl 2):S36-S39.)

TNF-a, care este de asemenea supraexprimat atât în CHF134, cât și în cașexia cardiacă,90 joacă un rol major în lipoliza celulelor adipoase și inhiba semnalizarea insulinei. Acesta din urmă este un aspect important în dezvoltarea rezistenței la insulină.

Os

Osul suferă o remodelare constantă (adică, un proces de resorbție coordonată și formare a țesutului scheletic). Puține studii au investigat modificări ale masei osoase la pacienții cu ICC. Osteoporoza autentică a fost observată, de asemenea, în stadiile avansate ale bolii.135 În studiul lor asupra a 31 de bărbați adulți primitori de transplant cardiac și a 14 bărbați adulți cu ICC care așteaptă un transplant cardiac, Lee și colab. au descoperit că densitatea minerală osoasă în femurul proximal a fost sub normal în ambele grupuri în comparație cu subiecții de control de vârstă egală. Pacienții cu CHF au avut o tendință spre creșterea hormonului paratiroidian, 1,25-dihidroxivitamina D și excreția urinară de calciu în comparație cu pacienții cu transplant. Opt din 31 de pacienți cu transplant și 2 din 14 pacienți cu ICC au prezentat fracturi de compresie vertebrală (P <.001). De fapt, la pacienții cu CHF au fost raportate niveluri reduse de 1,25(OH)(2)D (Vit D39) în relație inversă cu creșterea osteoporozei și scorului de fragilitate.136

Au fost observate niveluri serice mai scăzute de calciu la pacienții cu ICC comparativ cu controalele cu conținut mineral osos și densitatea minerală osoasă fiind mai mică la pacienții cahectici, dar nu noncahectici decât controlul (P <.01).137 Un studiu anterior a investigat markerii turnover-ului osos la 101 pacienți cu ICC avansat (clasa NYHA III-IV)138. D, osteocalcina serică, hidroxiprolină urinară și piridiniu analizate. Osteoporoza a fost prezentă la 7% până la 19% (în funcție de locul de evaluare), osteopenia la 42% până la 47% dintre pacienți cu o diferență de gen față de un număr mai mare la femei (P = 0,007). Metaboliții serici remarcabili de vitamina D au fost asociați cu dovezi biochimice de creștere a turnover-ului osos.138 Multe dintre detaliile mecanismelor de bază ale pierderii osoase în cașexia cardiacă trebuie încă elucidate în studiile viitoare.

ABORDARI TERAPEUTICE ALE DEZECHIULUI METABOLIC, Scăderea în greutate și cașexie în CHF

Contribuția semnificativă a anomaliilor metabolice la patofiziologia CHF cu implicații atât pentru morbiditate, cât și pentru mortalitate este din ce în ce mai recunoscută. În ciuda dovezilor emergente, în prezent nu există nicio opțiune terapeutică aprobată pentru a viza în mod specific insuficiența metabolică, pierderea în greutate sau cașexia în ICC.

În următoarea secțiune este oferită o privire de ansamblu asupra a trei aspecte diferite ale abordărilor terapeutice direcționate metabolic: impactul terapiei medicale actuale de ultimă oră în ICC, considerente nutriționale specifice în ICC și potențiale strategii noi de tratament medical. Pentru unele dintre acestea, s-au demonstrat beneficii din analizele retrospective; unii și-au demonstrat chiar eficacitatea în studiile pilot clinice. Alții încă nu își dovedesc beneficiul terapeutic pe baza unor concepte teoretice interesante.

Impactul terapiei actuale cu CHF asupra compoziției corporale și echilibrului metabolic

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și antagoniști ai receptorilor de angiotensină (vezi și capitolul 45)

S-a acumulat un corp substanțial de dovezi pentru a demonstra beneficiul inhibării sistemului renină-angiotensină pentru morbiditatea și mortalitatea în ICC. Pe lângă inhibarea neurohormonală ca efect principal al conversiei angiotensinei

338 inhibitori ai enzimei (ACE) și blocanți ai receptorilor de angiotensină (BRA), au fost identificate o serie de efecte suplimentare ale acestor compuși care se adaugă la proprietățile favorabile.

Analizele retrospective au arătat că inhibitorii ECA pot preveni sau întârzia riscul de pierdere în greutate la pacienții cu ICC. Un substudiu din baza de date SOLVD a arătat CH 21 că 817 din 1929 de pacienți au avut o scădere în greutate de 5% în timpul urmăririi.18 Enalapril la o doză de >20 mg o dată pe zi a redus semnificativ riscul de scădere în greutate cu 6% greutate corporală cu 19% în comparație cu placebo (P = 0,0054). Datele din Cardiovascular Health Study (CHS), un studiu de cohortă prospectiv la nivel comunitar pe 5888 de adulți în vârstă, au arătat că utilizarea inhibitorilor ECA a fost asociată cu o scădere în greutate anuală mai mică atunci când este utilizat ca tratament antihipertensiv și în tratamentul CHF.139

În plus, inhibitorii ECA au fost implicați în ameliorarea rezistenței la insulină.140 Un substudiu al studiului HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) a demonstrat o întârziere a noului debut al diabetului zaharat în rândul pacienților cu risc crescut cu boală vasculară stabilită după terapia cu ramipril.141 Într-adevăr, dintre cei care au primit placebo (n = 2815%) au dezvoltat un total de 28135% de pacienți. diabet cu debut nou pe parcursul a 4,5 ani de urmărire, comparativ cu 102 pacienți (3,6%, P <.001) care au primit ramipril (n = 2837). Într-o meta-analiză din 22 de studii clinice, incluzând 143.153 de pacienți care nu au avut diabet la randomizare, o reducere semnificativă a riscului de dezvoltare a diabetului zaharat cu ARB (OR 0,57, 95% CI 0,46 până la 0,72) sau inhibitor ECA (OR 0,67, 95% CI 5,806, 1 p.

Fi-Blockers (vezi și capitolul 46)

O serie de fi-blocante, cum ar fi metoprololul, bisoprololul, carvedilolul și nebivololul, și-au dovedit efectul benefic în terapia cu ICC. Pe lângă efectul lor asupra supraviețuirii, fi-blocantele pot exercita efecte benefice asupra dezvoltării greutății. Acest efect ar putea fi explicat prin inhibarea lipolizei induse de catecolamine143 și scăderea consumului de energie în repaus.144

O subanaliză a bazei de date COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival) a arătat că pacienții tratați cu carvedilol au prezentat o creștere semnificativă a greutății în comparație cu pacienții tratați cu placebo.145 La 12 luni de urmărire, modificările medii ale greutății la carvedilol față de grupul placebo au fost de +0,1 kg față de + 1,0 kg. O constatare similară a fost raportată din studiul CIBIS II (Studiul asupra insuficienței cardiace cu bisoprolol). Bisoprololul în doză țintă de 10 mg o dată pe zi a prevenit sau a întârziat riscul de scădere în greutate la pacienții cu CHF146, cu o creștere în greutate de 0,84 kg la 12 luni și 1,2 kg la 24 de luni, comparativ cu un placebo.

Acest efect pare să se datoreze în principal unei creșteri a masei de grăsime corporală, deoarece datele dintr-un mic studiu prospectiv au constatat creșteri ale conținutului de grăsime corporală cu terapia fi-blocante.147 Hryniewicz și colab. au studiat pacienții cu ICC înainte și după 6 luni de terapie cu fi-blocante.148 Interesant, 6 luni de terapie cu fi-blocante au produs o creștere semnificativ mai mare a pacienților ca pacienți cachectici non-cachectici. (+5,2 ± 9,6 vs. +0,8 ± 5,0 kg, P = .027).

Efectele metabolice la pacienții cu ICC pot fi, de asemenea, traduse din constatările la pacienții cu arsuri severe la care s-a demonstrat că fi-blocantele inversează catabolismul proteinelor în exces.149 În acest studiu al lui Herndon și colab. cu copii arse grav, tratamentul cu propranolol a condus la o scădere a consumului de energie în repaus și a crescut echilibrul mușchi-proteic cu 82% față de valoarea de bază. Masa fără grăsimi nu s-a schimbat substanțial. În plus față de aceste efecte, s-a observat la un model animal că blocantele fi pot media o creștere a masei musculare scheletice.150

În ceea ce privește sensibilitatea la insulină, eterogenitatea dintre fi-blocante ar putea să nu permită o concluzie comună, deoarece

CASETA 21-1 Efectele pleiotrope ale statinelor

Efecte asupra funcției endoteliale

Inducerea eNOS

Eliberarea NO crescută

Stresul oxidativ redus

Mobilizarea celulelor progenitoare endoteliale

Proprietăți antiinflamatorii

Activitate redusă a proteazomului

Activitati antitumorale

Inducerea apoptozei

a fost raportat impactul negativ și pozitiv al fi-blocantelor. Spre deosebire de fi-blocantele neselective, blocantele fi1-selective par a fi fără influențe negative semnificative asupra metabolismului glucozei.151-152 S-a demonstrat că fi-blocantele selective nu au un efect advers important asupra metabolismului glucozei și nu prelungesc hipoglicemia sau maschează simptomele hipoglicemice. au fost raportate scăderea toleranței la glucoză154, dar controversa continuă și au fost raportate și rezultate contradictorii.155 Sunt necesare analize suplimentare pentru a arăta dacă există un efect specific al fi-blocantelor asupra metabolismului glucozei la pacienții cu ICC.

Statine (vezi și capitolul 24)

Statinele sunt bine stabilite pentru a reduce semnificativ colesterolul plasmatic și, prin urmare, riscul cardiovascular.156,157 Cu toate acestea, o reducere a evenimentelor coronariene recurente poate fi observată încă de la 16 săptămâni după inițierea terapiei,158 mult prea scurtă pentru a atribui reducerea riscului doar reducerii colesterolului. valorile colesterolului. Astfel, efectele dincolo de simpla reducere a colesterolului, așa-numitele efecte pleiotrope ale statinelor, sunt intens discutate și au făcut obiectul unor cercetări viguroase în ultimii câțiva ani (Caseta 21-1). Unele dintre ele ar putea fi deosebit de utile în tratamentul ICC și, eventual, cardiace sau alte forme de cașexie.

S-a constatat că statinele îmbunătățesc funcția endotelială printr-un număr de mecanisme diferite, inclusiv inducerea sintetazei endoteliale de oxid nitric (eNOS),160 creșterea eliberării de oxid nitric161 și reducerea stresului oxidativ.162 Statinele sunt, de asemenea, capabile să mobilizeze celulele progenitoare endoteliale din măduva osoasă și să posede proprietăți antiinflamatorii164-163. legături.165,166,167 Proprietățile antiinflamatorii ale statinelor pot fi deosebit de utile la pacienții cahectici. În plus, s-a demonstrat că lovastatina poate inhiba activitatea proteazomului în lizatele celulare ale unei linii celulare de cancer de sân uman.168 S-a demonstrat, de asemenea, că statinele posedă activități antitumorale. Într-adevăr, s-a demonstrat că lovastatina inhibă ciclul celular al unei linii celulare de fibroblast murin169 și al unei linii celulare de carcinom urinar uman170 în faza G1. Pe lângă acest efect, inducerea apoptozei ar putea fi o altă activitate antitumorală importantă.171

Utilizarea statinelor în ICC a suferit recent un regres semnificativ. Pe baza constatărilor favorabile din observații retrospective și meta-analize, studiul prospectiv CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) a înrolat 5011 pacienți cu ICC ischemic și FEVS afectat pentru a testa efectul rosuvastatinei 10 mg pe zi față de placebo într-un mod dublu-orb. cele două grupuri ar putea fi detectate pentru rezultatul primar

(compozit de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nonfatal sau accident vascular cerebral nefatal). Obiectivul principal a fost observat la 692 de pacienţi trataţi cu rosuvastatina şi

732 de pacienţi din grupul placebo (raportul de risc 0,92, IC 95% 0,83 la 1,02, P = 0,12). Singurul efect benefic care a fost observat în grupul cu rosuvastatină a fost o reducere a numărului total de spitalizări pentru agravarea insuficienței cardiace (P = 0,01). S-a discutat că efectul pleiotrop nu este un efect de clasă al statinelor și că rosuvastatina poate să nu aibă efecte care sunt benefice în ICC. Interesant, rosuvastatina a redus nivelurile de proteină C-reactivă în timpul urmăririi (P <.0001), care, totuși, nu a reușit să se traducă în efecte benefice.

Un al doilea studiu controlat randomizat pe scară largă, studiul GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca) a testat impactul acizilor grași polinesaturați (PUFA) n-3 și rosuvastatinei la pacienții cu ICC. la rosuvastatină 10 mg pe zi (n = 2285) sau placebo (n = 2289). Urmărirea mediană a fost de 3,9 ani (IQR 3,0 până la 4,4). Decesul din orice cauză a avut loc la 657 (29%) față de 644 (28%) pacienți din grupul cu rosuvastatină față de grupul placebo (HR ajustat 1,00; IC 95,5% 0,898 până la 1,122, P = 0,943). De asemenea, celălalt obiectiv primar, decesul sau internarea la spital din motive cardiovasculare, a fost uimitor de similar între grupuri (HR ajustat 1,01; IC 99% 0,908 până la 1,112, P = 0,903). Aceste constatări au fost în ciuda scăderii cu 27% a colesterolului LDL în grupul tratat cu rosuvastatină la 3 ani. Pe baza acestor două studii mari, tratamentul pacienților cu ICC în general cu statine pare puțin probabil să se traducă în beneficii clinice. Trebuie clarificat dacă anumiți pacienți cu cașexie pot beneficia de terapia cu statine.

Nutriție

Aportul de energie și substrat sunt în mod natural determinanți majori ai echilibrului metabolic al organismului. În consecință, aprovizionarea nutrițională contribuie în mod semnificativ la dezvoltarea prevenirii risipei de țesuturi. Pacienții cu ICC sunt predispuși la scăderea poftei de mâncare și la reducerea aportului de alimente.174 Pe lângă modificările echilibrului reglat în reglarea foametei și a sațietății (vezi discuția anterioară), sfaturile dietetice privind aportul de sare și calorii, izolarea socială, tulburările de perfuzie intestinală și o barieră intestinală modificată175 pot contribui la reducerea hranei pacienților cu ICC. Aceste modificări pot cauza atât deficiențe de micronutrienți, cât și de macronutrienți, care pot alimenta procesul de risipire.

Nu sunt disponibile studii la scară largă privind apetitul și consumul de alimente în ICC. Deoarece atât aportul de micronutrienţi, cât şi de macronutrienţi pot fi afectaţi la pacienţii cu ICC şi cei cu caşexie cardiacă, poate fi necesară optimizarea aportului alimentar al tuturor componentelor care sunt afectate. Acest lucru, cu toate acestea, nu este întotdeauna posibil, iar ghidurile clinice privind această problemă pentru pacienții cu ICC lipsesc. Totuși, unele reguli generale par să se aplice pentru pacienții cu ICC ca și pentru cei cu cașexie cardiacă.

O dietă bogată în sodiu este în general văzută ca potențial dăunătoare în ICC, deoarece poate provoca supraîncărcare cu lichide și, în consecință, decompensare hemodinamică acută. Au fost raportate cazuri rare de deficit de micronutrienți ca cauză a ICC pentru seleniu și tiamină (vitamina B1).176 Un studiu sugerează că suplimentarea cu tiamină în sine poate îmbunătăți funcția cardiacă.177 Au fost raportate niveluri scăzute de seleniu la pacienții cu ICC. Într-un studiu pe 21 de pacienți cu ICC (clasa NYHA II-III, FEVS medie 29±6%), nivelurile inițiale de seleniu au fost cu aproximativ 20% mai mici decât cele la subiecții de control sănătoși (P = 0,0 0 04).178 În acest studiu au fost, de asemenea, raportate niveluri mai scăzute de cupru și zinc (ambele P < 0,05).178

Pacienții cu ICC primesc de obicei diuretice de ansă, care cresc excreția urinară de micronutrienți. Acest lucru afectează, de exemplu, magneziul și calciul.176 Witte și colab. au efectuat un studiu controlat placebo, randomizat, dublu-orb al suplimentării multiple cu micronutrienți la 30 de pacienți cu ICC.179 Pacienții au primit capsule care conțineau tiamină (doză zilnică: 200 mg), vitamina C (500 g mg) și E (401 mg 50 mg), magneziu (401 mg 50 mg), zinc (401 mg gg), seleniu (50 mg). (15 mg), coenzima Q10 (150 mg) și diverse alte substanțe. Interesant, 9 luni de tratament au produs o îmbunătățire a FEVS cu 5,3 ± 1,4% în grupul cu micronutrienți (P <.05 față de placebo). Nu este clar cum a fost mediat acest efect, dar este posibil să fi avut loc o reducere a stresului oxidativ. Într-adevăr, mulți micronutrienți pot elimina radicalii liberi.180 Acest lucru poate rezulta printr-o acțiune directă, ca în cazul vitaminelor C și E sau printr-o acțiune indirectă. În acord cu acest lucru, s-a demonstrat că vitamina C îmbunătățește disfuncția endotelială.

După cum sa discutat anterior, pierderea are loc nu numai în țesutul muscular, ci și în țesutul adipos și osos. Aminoacizii constituenți pot fi transformați în toți cei trei macronutrienți (adică proteine, carbohidrați și grăsimi181). Prin urmare, suplimentarea cu aminoacizi a fost studiată în unele situații clinice, iar unele modele indică faptul că pacienții cu ICC necesită o cantitate mai mare de proteine decât adulții sănătoși de aceeași vârstă.181 Astfel, referința alimentară actuală de 0,8 g proteine per kg de greutate corporală poate fi prea mică pentru pacienții cu ICC și cei cu cașexie cardiacă.181

Niveluri plasmatice scăzute de glutamină au fost găsite la pacienții în stare critică și la pacienții cu boli cronice asociate cu pierderea musculară.182-183 După 4 săptămâni de tratament cu glutamină, un aminoacid neesențial care este implicat în integritatea celulară și funcția imună, pacienții cu cașexie canceroasă au câștigat 0,95 ± 0,66 kg, comparativ cu subiectul de control, ± 80726. kg.184 Această modificare s-a datorat unei creșteri semnificative a masei fără grăsimi în grupul de tratament activ (+1,12 ± 0,68 kg vs. -1,34 ± 0,78 kg, P = 0,02). Pacienții din grupul de tratament activ au primit nu numai glutamina, ci și un amestec de Ș-hidroxi-Ș-metilbutirat (3 g/zi), L-arginină (14 g/zi) și L-glutamină (14 g/zi). Pacienții din grupul de control au primit un amestec de aminoacizi neesențiali în mod dublu-orb.

Aminoacizii cu lanț ramificat, și anume, leucină, izoleucină și valină, au fost sugerați ca o suplimentare utilă în tratamentul cașexiei185, deoarece pot exercita efecte anabolice prin promovarea sintezei proteinelor și prin inhibarea proteolizei. Acest efect pare să fie

exercitat cel mai puternic de leucină.186 Suplimentarea oricărui aminoacid nu este cu siguranță benefică. Homocisteina, de exemplu, este cunoscută ca posedă proprietăți inotrope negative.187 La pacienții cu ICC, s-au găsit niveluri ridicate de homocisteină în asociere cu niveluri scăzute de vitamine B6, B9 (folat), B12 și magneziu. Într-adevăr, s-a demonstrat o corelație între nivelurile circulante de homocisteină și anumite vitamine, deoarece degradarea homocisteinei este dependentă de prezența vitaminelor B6, B9 și B12.188 Gorelik și colab. au arătat că aportul de vitamina B9 nu a atins cantitatea zilnică recomandată (400 gg) la 57 de pacienți cu ICC care au fost spitalizați și martori sănătoși4109.

Utilizarea acizilor grași polinesaturați n-3 derivați din uleiul de pește a fost studiată într-un model canin de insuficiență cardiacă.190 Un total de 28 de câini, dintre care 15 erau cahectici, au fost hrăniți cu supliment de ulei de pește sau placebo timp de 8 săptămâni. În mod interesant, tratamentul activ a scăzut nivelurile plasmatice de IL-1 (P = 0,02) și a îmbunătățit cașexia (P = 0,01) în comparație cu grupul placebo.

Ca alternativă la suplimentarea cu substanțe individuale, Rozentryt și colab. au studiat efectele suportului enteral bogat în calorii într-un studiu mic, randomizat, controlat cu placebo la 29 de pacienți cu cașexie cardiacă. Greutatea a crescut cu 2,6 kg după 12 săptămâni de urmărire. Mai mult, distanța de mers pe jos de 6 minute sa îmbunătățit de la 366 ± 108 m la 433 ± 106 m; P = .02.

340 Este important de înțeles, totuși, că aportul crescut de alimente și suplimentele mari de calorii sau de substrat specific I singure pot să nu fie suficiente pentru a preveni sau inversa procesul catabolic general care stă la baza dezvoltării pierderii în greutate și a cașexiei. După cum sa menționat mai devreme, patofiziologia complexă a risipei tisulare include afectarea resorbției, asimilarea CH21, depozitarea și utilizarea metabolică a substraturilor. O aprovizionare nutrițională sporită a sistemului trebuie să fie însoțită de o energie îmbunătățită și eficiență metabolică a substratului a țesuturilor corpului și de un impuls anabolic crescut și de stimulare catabolică atenuată pentru a preveni sau inversa o spirală catabolică continuă spre cașexie.

Considerații nutriționale

Aportul zilnic de sodiu trebuie limitat la 2 g la toți pacienții cu ICC avansat sau cașexie cardiacă.174 Astfel, toate alimentele bogate în sare trebuie evitate. Acest lucru este valabil mai ales pentru brânză, cârnați, chipsuri, supă și legume conservate, șuncă, slănină, conserve de carne și conserve sau pește afumat. cu simptome severe sau care necesită doze mari de diuretice.174 Cel puțin un studiu sugerează că suplimentarea cu mai multe micronutrienți este potențial benefică.179 Astfel de suplimente ar trebui să conțină suplimente antioxidante și vitamine din grupa B. Terapia cu statine trebuie iniţiată cu prudenţă, deoarece datele retrospective indică faptul că nivelurile scăzute de colesterol total, LDL şi trigliceride sunt asociate cu rezultate slabe la pacienţii cu ICC.193-194 Cu toate acestea, terapia cu statine este încă asociată cu beneficii de supravieţuire la pacienţii cu ICC.

Astfel, statinele pot fi benefice la pacienții cu ICC nu pentru că, ci în ciuda efectelor lor de scădere a colesterolului (vezi discuția ulterioară).195

De asemenea, se recomandă evitarea alimentelor și a factorilor de stil de viață care declanșează răspunsul în faza acută, cum ar fi excesul de carbohidrați sau grăsimi saturate, alcoolul și fumatul.196 Pe de altă parte, pot fi recomandate alimente care contracarează răspunsurile inflamatorii. Acestea includ suplimente cu ulei de pește, măsline, nuci, ulei din semințe de in, orice fructe sau legume, usturoi, ghimbir, turmeric, semințe de floarea soarelui, ouă, hering sau nuci.196 Nutriția enterală trebuie întotdeauna să aibă preferință față de nutriția parenterală; totuși, dacă acestea din urmă nu pot fi evitate, se pot respecta regulile generale: 35 kcal pe kg de greutate corporală pe zi, 1,2 g de proteine pe kg pe zi și un raport glucoză:lipide de 70:30 pentru energia neproteică.8

Farmacoterapia Cahexiei Cardiace

În ciuda datelor emergente privind pierderea în greutate și cașexia ca un impact semnificativ asupra morbidității și mortalității la ICC, în prezent nu există nicio terapie aprobată disponibilă pentru a preveni, reduce sau inversa pierderea de țesut la acești pacienți. O gamă de compuși sunt disponibile și utilizați pentru alte condiții. Valoarea lor pentru setarea în CHF, totuși, este neclară, dacă nu controversată. Următoarea secțiune oferă o privire de ansamblu asupra strategiilor terapeutice aflate în prezent în evaluare sau utilizate în alte situații de epuizare și cașexie, cum ar fi, mai presus de altele, în cancer și HIV (Caseta 21-2).

Stimulante ale apetitului

Compușii care stimulează apetitul sunt în mod natural de mare interes în contextul terapiei anticahectice. Derivații sintetici de la hormonul steroid progesteron, cum ar fi acetatul de medroxiprogesteron și acetatul de megestrol, și-au demonstrat eficacitatea în stimularea apetitului la pacienții cahectici într-un număr de studii controlate randomizate.

CASETA 21-2 Opțiuni terapeutice potențiale pentru îmbunătățirea stării metabolice

Stimulante ale apetitului

Acetat de megestrol

Acetat de medroxiprogesteron

Ciproheptadină

dronabinol

Steroizi anabolizanți (selecție)

Danazol

Fluoximesteron

Metandrostenolonă

Metiltestosteron

Decanoat de nandrolon

Fenpropionat de nandrolon

Oxandrolonă

Oximetolonă

Stanozolol

Substanțe antiinflamatorii

TNF-a potențial inhibitor

Adenozină

Amiodarona

Etanercept

IC14 (blocant al receptorilor LPS, neaprobat) Infliximab

Pentoxifilina

Talidomidă

Inhibitori de proteazom

Sunt discutate citokinele200 și modularea canalelor de calciu în hipotalamusul ventromedial201. Studiile clinice s-au concentrat pe pierderea asociată cancerului și SIDA și nu sunt disponibile studii la pacienții cu cașexie cardiacă.

Canabinoizi

Se știe că canabinoizii stimulează apetitul. Două indicații sunt aprobate în prezent pentru delta-9-tetrahidrocannabinol: greață și vărsături asociate chimioterapiei și anorexie și emaciare asociate cu SIDA. Ingredientul activ al canabisului este delta-9-tetrahidrocannabinol. Dronabinolul, nabilona și levonantradolul sunt canabinoizi sintetici pentru aplicare orală. Pacienții aflați în studiile de slăbire SIDA-202 și legate de cancer203,204, totuși, nu au arătat o creștere semnificativă în greutate.

Efectele secundare cardiace ale canabinoizilor, cum ar fi tahicardia, hipotensiunea arterială și scăderea funcției cardiace205 par a contraindica utilizarea la pacienții cu cașexie cardiacă.

Steroizi anabolizanți

Steroizii anabolizanți sunt legați chimic de testosteron, producând o creștere a sintezei proteinelor și, prin urmare, o creștere a masei musculare. Datorită unui metabolism extins de primă trecere în ficat, biodisponibilitatea orală a testosteronului este slabă. Sunt disponibile pentru livrare injecții intramusculare, pelete implantabile, sisteme bucale și transdermice. Alți steroizi anabolizanți, cum ar fi metiltestosteronul, danazolul, oxandrolonul și alții sunt disponibili pentru administrare orală.

Deși s-a demonstrat că înlocuirea cu testosteron îmbunătățește capacitatea funcțională și simptomele la pacienții cu insuficiență cardiacă generală206,207, nu a fost efectuat niciun studiu la pacienții cu cașexie cardiacă. Observațiile la pacienții cu cașexie datorată BPOC și la pacienții cu HIV208 au arătat o creștere semnificativă a greutății corporale, în special în țesutul slab.209

Substanțe antiinflamatoare (vezi și capitolul 11)

S-a demonstrat că o gamă largă de substanțe din diferite clase de medicamente suprimă inflamația, în special producția sau acțiunea citokinelor proinflamatorii.210 În ciuda conceptului fiziopatologic intrigant, totuși (vezi discuția anterioară), rezultatele de până acum au fost dezamăgitoare.

O abordare a folosit etanercept, care este o proteină de fuziune a receptorului 2 TNF-a care se leagă și astfel inactivează citokina. Un program de testare amplu care a folosit etanercept a inclus studiul RENAISSANCE (Strategia aleatorie a etanerceptului nord-american pentru studiul antagonismului citokinelor) și studiul RECOVER (Cercetare în Etanercept: Antagonism CytOkine în disfuncția VEntriculară) plus analiza combinată (RENEWAL). Programul a fost încheiat devreme, în urma unei recomandări a Comitetului independent de monitorizare a siguranței datelor (DSMB)211, când analizele intermediare au evidențiat o lipsă de eficacitate a tratamentului.

Infliximab este un anticorp monoclonal IgG1 himeric (șoarece/uman) care leagă atât TNF-aD solubil, cât și legat de membrană. Este utilizat clinic cu efect bun în tratamentul bolii Crohn. Studiul ATTACH (Terapia anti-TNF-a împotriva insuficienței cardiace cronice), un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo în ICC, a fost oprit prematur din cauza unui risc crescut de deces (RR 2,84, IC 95% 1,01 până la 7,97, P < 0,05) cu o doză mai mare de 10 mg/kg de inflim. greutate).212 Ca și în cazul etanerceptului, nu este ușor de explicat rezultatele dezamăgitoare. Sa demonstrat că infliximabul este direct citotoxic pentru celulele care exprimă TNF-a pe membranele acestora. Acest efect este benefic în eliminarea celulelor T activate în boala Crohn, dar este dăunător în ICC, în care miocitele în deficiență exprimă TNF-a pe suprafața lor.213

Inhibarea bioactivității lipopolizaharidelor

Deoarece LPS este discutat ca un declanșator al activării inflamatorii în CHF (vezi discuția anterioară), această cale, inclusiv receptorul Toll-like 4, poate servi ca o țintă terapeutică.

O constatare destul de neașteptată a fost că pacienții cu CHF și niveluri mai mari de colesterol plasmatic au rate de supraviețuire mai bune (nu mai slabe) decât cei cu niveluri mai scăzute.193-194 Date suplimentare in vitro au arătat o relație liniară între nivelurile de colesterol plasmatic și producția de TNF-a stimulată de LPS.216 Acest lucru sugerează că LPS este inactivat de colesterol, ceea ce conferă această hipoprotecție de susținere a hipoproteinei. ipoteza sugerează că formarea micelelor de către colesterol în jurul LPS ar putea fi benefică în CHF.

Modularea imună prin talidomidă (vezi și capitolul 11)

Talidomida a făcut parte dintr-una dintre cele mai mari tragedii de droguri din istoria medicinei din cauza inducerii inițial nerecunoscute a anomaliilor congenitale, cel mai frecvent focomelia.218 Ulterior sa constatat că medicamentul inhibă angiogeneza219, ducând la malformații ale membrelor, după o singură doză administrată într-o anumită perioadă în timpul sarcinii.

Capacitatea antiinflamatoare selectivă TNF-a puternică a talidomidei220 și a analogilor amino-substituiți poate produce efecte imunomodulatoare pozitive.221 Acest lucru a condus la sugestia utilizării talidomidei în tratamentul CHF222 și al cașexiei.223 Rezultatele studiilor mici timpurii sugerează creșterea LVEF223 și îmbunătățirea distanței de mers pe jos, totuși 22222222 minute. incapabil să găsească efecte asupra FEVS sau a oricăror alți parametri ecocardiografici după tratamentul cu talidomidă.226 Rolul potențial în cașexia cardiacă justifică investigații suplimentare.

Inhibitori de proteazom

Până în prezent, au fost descrise patru clase diferite de inhibitori de proteazom care sunt fie reversibili, fie ireversibili inhibitori ai activităților specifice ale proteazomului.227 Bortezomibul a primit aprobarea de la US Food and Drug Administration pentru tratamentul mielomului multiplu și al limfomului cu celule de manta la pacienții care au primit cel puțin o terapie anterior. Nu sunt disponibile studii care să fi evaluat în mod specific dacă bortezomibul sau eventual alți inhibitori de proteazom sunt capabili să inverseze pierderea în greutate la pacienții cahectici.

Pentoxifilină (vezi și capitolul 11)

Inițial a fost caracterizat ca un agent hemoreologic; cu toate acestea, studii recente au sugerat că pentoxifilina poate inhiba formarea TNF-a.228 Un număr de studii clinice au fost efectuate la pacienții cu ICC. S-a observat creșterea LVEF în paralel cu scăderea nivelurilor plasmatice de TNF-a.229-230 În alte studii randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, s-au observat o creștere semnificativă a clasei NYHA și o îmbunătățire a LVEF231. Alte studii au fost, totuși, incapabile să confirme primele constatări în CHF.232 S-au raportat efecte benefice în tratamentul cașexiei canceroase pentru a preveni atrofia musculară și suprimă descompunerea proteinelor prin inhibarea căii ubiquitină-proteazom.233,234 Studiile viitoare trebuie să definească rolul pentoxifilinei în stabilirea cașexiei.

CONCLUZIE ȘI PERSPECTIVE

Fiziopatologia cașexiei cardiace este extrem de complexă și încă nu înțelegem când și cum progresează CHF în acest sindrom. Dezechilibrul metabolic, dereglarea hormonală și citokinele proinflamatorii joacă un rol important în sistemul interconectat (Figura 21-8). În ciuda conceptelor convingătoare din motive fiziopatologice, o serie de abordări au eșuat atunci când au fost testate în studii clinice. În prezent, nu suntem capabili să interferăm cu reglarea apetitului într-un mod promițător, deși pașii inițiali au fost întreprinși și se pot dovedi benefice în studiile viitoare.

În prezent, nu sunt disponibile studii care să vizeze în mod specific cașexia cardiacă folosind o abordare farmacologică. Recomandările nutriționale pentru prevenirea cașexiei cardiace inverse rămân speculative și nu au fost efectuate studii la scară largă, randomizate, controlate.

Activarea neuroendocrină

Rezistența hormonală

Eșecul anabolic

Activarea imună inflamatorie Creșterea încărcăturii cu radicali de oxigen Reglarea centrală afectată a apetitului

FIGURA 21-8 Fiziopatologia cașexiei în bolile cronice: O dominanță catabolică generală rezultă dintr-un efect combinat al sistemelor de reglare afectate, cum ar fi activarea neuroendocrină, eșecul de semnalizare hormonală metabolică, activarea inflamatorie, reglarea centrală afectată a apetitului și altele.

342 Cu o mai bună înțelegere a interacțiunii complexe a anomaliilor metabolice din patofiziologia ICC, putem avansa opțiunile terapeutice farmacologice în ICC dincolo de activarea neuroendocrină. Dirijarea activării imune, hrănirea și echilibrul metabolic sunt domenii promițătoare pentru viitoarele concepte terapeutice. Compuși noi

CH 21 care vine în mod constant de-a lungul conductelor de dezvoltare farmaceutică și cercetările viitoare vor arăta dacă acestea se pot traduce în îmbunătățirea clinică a pacienților cu ICC.

REFERINȚE

Asociația Americană a Inimii. Statistica bolilor de inimă și accidentului vascular cerebral. (2005). Actualizare. Dallas: Asociația Americană a Inimii.

Remme, WJ, & Swedberg, K. (2001). Ghid pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice. Eur Heart J, 22, 1527-1560.

Stewart, S., MacIntyre, K., Hole, DJ și colab. (2001). Mai „malign" decât cancerul? Supraviețuire la cinci ani după prima internare pentru insuficiență cardiacă. Eur J Heart Fail, 3, 315-312.

Anker, SD, Ponikowski, P., Varney, S., și colab. (1997). Pierderea ca factor de risc independent pentru mortalitatea în insuficiența cardiacă cronică. Lancet, 349, 1050-1053.

Evans, WJ, Morley, JE, Argiles, J., et al. (2008). Cașexia: o nouă definiție. Clin Nutr, 27, 793-799.

Katz, AM și Katz, PB (1962). Boli ale inimii în lucrările lui Hipocrate. Br Heart J, 24, 257-264.

Doehner, W. și Anker, SD (2002). Cașexia cardiacă în literatura timpurie: o revizuire a cercetării înainte de Medline. Int J Cardiol, 85, 7-14.

Wallace, JI și Schwartz, RS (2002). Epidemiologia pierderii în greutate la om, cu referire specială la pierderea în greutate la vârstnici. Int J Cardiol, 85, 15-21.

Dansinger, ML, Tatsioni, A., Wong, JB, et al. (2007). Meta-analiză: efectul consilierii dietetice pentru pierderea în greutate. Ann Intern Med, 147, 41-50.

Whitlock, G., Lewington, S., Prospective Studies Collaboration, et al. (2009). Indicele de masă corporală și mortalitatea specifică cauzei la 900.000 de adulți: analize în colaborare a 57 de studii prospective. Lancet, 373(9669), 1083-1096.

Curtis, JP, Selter, JG, Wang, Y., și colab. (2005). Paradoxul obezității: indicele de masă corporală și rezultatele la pacienții cu insuficiență cardiacă. Arch Intern Med, 165, 55-61.

Kenchaiah, S., Pocock, SJ, Wang, D., și colab. (2007). Indicele de masă corporală și prognosticul la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: perspective din candesartanul în insuficiența cardiacă: evaluarea programului de reducere a mortalității și morbidității (CHARM). Circulation, 116, 627-636.

Cicoira, M., Maggioni, AP, Latini, R., et al. (2007). Indicele de masă corporală, prognosticul și modul de deces în insuficiența cardiacă cronică: rezultatele studiului privind insuficiența cardiacă cu valsartan. Eur J Heart Fail, 9, 397-402.

Oreopoulos, A., Padwal, R., Kalantar-Zadeh, K., et al. (2008). Indicele de masă corporală și mortalitatea în insuficiență cardiacă: o meta-analiză. Am Heart J, 156, 13-22.

Lainscak, M., Filippatos, G., Gheorghiade, M., et al. (2007). Cașexia: frecventă, mortală, cu o nevoie urgentă de definiție precisă și terapii noi. Am J Cardiol 2008,101,8E-10E.

Evans, WJ (1995). Ce este sarcopenia? J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 50(spec no), 5-8.

Springer, J., Filippatos, G., Akashi, YJ, et al. (2006). Abordări de prognostic și terapie ale cașexiei cardiace. Curr Opin Cardiol, 21, 229-233.

Anker, SD, Negassa, A., Coats, AJ, et al. (2003). Importanța prognostică a pierderii în greutate în insuficiența cardiacă cronică și efectul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: un studiu observațional. Lancet, 361, 1077-1083.

Davos, CH, Doehner, W., Rauchhaus, M., et al. (2003). Masa corporală și supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică fără cașexie: importanța obezității. J Card Fail, 9, 29-35.

Anker, SD, Chua, TP, Ponikowski, P., și colab. (1997). Modificări hormonale și dezechilibru catabolic/anabolic în insuficiența cardiacă cronică și importanța lor pentru cașexia cardiacă. Circulation, 96, 526-534.

Florea, VG, Henein, MY, Rauchhaus, M., et al. (2002). Componenta cardiacă a cașexiei cardiace. Am Heart J, 144, 45-50.

Florea, VG, Moon, J., Pennell, DJ, et al. (2004). Pierderea ventriculului stâng la pacienții cu cașexie cardiacă: un studiu de rezonanță magnetică cardiovasculară. Int J Cardiol, 97, 15-20.

von Haehling, S., Doehner, W. și Anker, SD (2007). Nutriția, metabolismul și fiziopatologia complexă a cașexiei în insuficiența cardiacă cronică. Cardiovasc Res, 73, 298-309.

Strassburg, S., Springer, J. și Anker, SD (2005). Pierderea musculară în cașexia cardiacă. Int J Biochem Cell Biol, 37, 1938-1947.

Akashi, YJ, Springer, J. și Anker, SD (2005). Cașexia în insuficiența cardiacă cronică: implicații prognostice și abordări terapeutice noi. Curr Heart Fail Rep, 2, 198-203.

Schwengel, RH, Gottlieb, SS și Fisher, ML (1994). Malnutriție proteico-energetică la pacienții cu cardiomiopatie dilatată ischemică și neischemică și insuficiență cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 73, 908-910.

Ganong, WF (1999). Reglarea centrală a funcției viscerale. În Revizuirea fiziologiei medicale. Stamford, Conn: Appleton & Lange.

Williams, G., Cai, XJ, Elliott, JC, et al. (2004). Neuropeptide anabolice. Physiol Behav, 81, 211-222.

Kokot, F., & Ficek, R. (1999). Efectele neuropeptidei Y asupra apetitului. Miner Electrolyte Metab, 25, 303-305.

Feng, Q., Lambert, ML, Callow, ID, și colab. (2000). Reactivitatea receptorului Y de neuropeptidă venoasă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Clin Pharmacol Ther, 67, 292-298.

Ullman, B., Pernow, J., Lundberg, JM, și colab. (2002). Efecte cardiovasculare și gradienți plasmatici cardiopulmonari după perfuzia intravenoasă a neuropeptidei Y la om: efect dromotrop negativ asupra conducerii nodului atrioventricular. Clin Sci, 103, 535-542.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., et al. (1994). Clonarea pozițională a genei obeze de șoarece și a omologului său uman. Nature, 372, 425-432.

Houseknecht, KL, Baile, CA, Matteri, RL, et al. (1998). Biologia leptinei: o revizuire. J Anim Sci, 76, 1405-1420.

Kennedy, A., Gettys, TW, Watson, P., et al. (1997). Semnificația metabolică a leptinei la om: diferențe bazate pe gen în relația cu adipozitatea, sensibilitatea la insulină și consumul de energie. J Clin Endocrinol Metab, 82, 1293-1300.

Tartaglia, LA, Dembski, M., Weng, X., și colab. (1995). Identificarea și clonarea expresiei unui receptor de leptină, OB-R. Cell, 83, 1263-1271.

Lee, GH, Proenca, R., Montez, JM, şi colab. (1996). Îmbinarea anormală a receptorului leptinei la șoarecii diabetici. Nature, 379, 632-635.

Emilsson, V., Liu, YL, Cawthorne, MA, et al. (1997). Exprimarea ARNm a receptorului funcțional de leptine în insulele pancreatice și acțiunea inhibitorie directă a leptinei asupra secreției de insulină. Diabet, 46, 313-316.

Doehner, W., Rauchhaus, M., Godsland, IF, și colab. (2002). Rezistența la insulină în insuficiența cardiacă cronică moderată este legată de hiperleptinemie, dar nu și de norepinefrină sau TNF-alfa. Int J Cardiol, 83, 73-81.

Ronti, T., Lupattelli, G., & Mannarino, E. (2006). Funcția endocrină a țesutului adipos: o actualizare. Clin Endocrinol, 64, 355-365.

Considine, RV, Sinha, MK, Heiman, ML și colab. (1996). Concentrațiile serice imunoreactive-leptinei la oameni cu greutate normală și obezi. N Engl J Med, 334, 292-295.

Horvath, TL (2005). Dificultățile obezității: un hipotalamus cu fire moale. Nat Neuro- sci, 8, 561-565.

Cone, RD (2005). Anatomia şi reglarea sistemului central melanocortinic. Nat Neurosci, 8, 571-578.

Schwartz, MW și Morton, GJ (2002). Ținând foamea la distanță. Nature, 418, 595-597.

Cowley, MA, Smart, JL, Rubinstein, M., și colab. (2001). Leptina activează neuronii POMC anorexigeni printr-o rețea neuronală din nucleul arcuat. Natura, 411, 480-484.

Toth, MJ, Gottlieb, SS, Fisher, ML și colab. (1997). Concentrațiile plasmatice ale leptinei și consumul de energie la pacienții cu insuficiență cardiacă. Metabolism, 46, 450-453.

Doehner, W., Pflaum, CD, Rauchhaus, M., și colab. (2001). Leptina, sensibilitatea la insulină și proteina care leagă hormonul de creștere în insuficiența cardiacă cronică cu și fără cașexie cardiacă. Eur J Endocrinol, 145, 727-735.

Murdoch, DR, Rooney, E., Dargie, HJ, et al. (1999). Concentrație inadecvat de scăzută a leptinei în cașexia asociată cu insuficiența cardiacă cronică. Inima, 82, 352-356.

Doehner, W. și Anker, SD (2000). Semnificația leptinei la oameni — o știm încă? Int J Cardiol, 76, 122-124.

Leyva, F., Anker, SD, Egerer, K., și colab. (1998). Hiperleptinemie în insuficiența cardiacă cronică. Relații cu insulina. Eur Heart J, 19, 1547-1551.

Coll, AP (2007). Efectele pro-opiomelanocortinei (POMC) asupra aportului alimentar și greutății corporale: mecanisme și potențial terapeutic? Clin Sci, 113, 171-182.

Mountjoy, KG, Mortrud, MT, Low, MJ și colab. (1994). Localizarea receptorului melano-cortin-4 (MC4-R) în circuitele neuroendocrine și autonome din creier. Mol Endocrinol, 8, 1298-1308.

Krude, H., Biebermann, H., Luck, W., și colab. (1998). Obezitate severă cu debut precoce, insuficiență suprarenală și pigmentare a părului roșu cauzate de mutațiile POMC la oameni. Nat Genet, 19, 155-157.

Yeo, GS, Farooqi, IS, Aminian, S., și colab. (1998). O mutație frameshift în MC4R asociată cu obezitatea umană moștenită în mod dominant. Nat Genet, 20, 111-112.

Vaisse, C., Clement, K., Guy-Grand, B., et al. (1998). O mutație frameshift în MC4R uman este asociată cu o formă dominantă de obezitate. Nat Genet, 20, 113-114.

Shimizu, H., Inoue, K. și Mori, M. (2007). Sistemul de semnalizare melanocortină dependent și independent de leptine: reglarea hrănirii și a consumului de energie. J Endocrinol, 193, 1-9.

Laviano, A., Inui, A., Marks, DL, et al. (2008). Controlul neuronal al sindromului anorexie-cașexie. Am J Physiol Endocrinol Metab, 295, E1000-E1008.

DeBoer, MD și Marks, DL (2006). Perspectivă terapeutică: utilizarea antagoniștilor de melanocortină în tratamentul cașexiei în bolile cronice. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2, 459-466.

Mak, RH și Cheung, W. (2007). Cașexia în boala cronică de rinichi: rolul inflamației și al semnalizării neuropeptidelor. Curr Opin Nephrol Hypertens, 16, 27-31.

DeBoer, MD (2007). Intervenții cu melanocortina în cașexie: cât de curând de la bancă la pat? Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 10, 457-462.

Kojima, M., Hosoda, H., Date, Y., et al. (1999). Grelina este o peptidă acilată care eliberează hormoni de creștere din stomac. Nature, 402, 656-660.

Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., et al. (2000). Grelina, o nouă peptidă acilată care eliberează hormoni de creștere, este sintetizată într-un tip de celule endocrine distincte în tractul gastrointestinal al șobolanilor și oamenilor. Endocrinologie, 141, 4255-4261.

Date, Y., Nakazato, M., Hashiguchi, S., et al. (2002). Grelina este prezentă în celulele alfa pancreatice ale oamenilor și șobolanilor și stimulează secreția de insulină. Diabet, 51, 124-129.

Mori, K., Yoshimoto, A., Takaya, K., et al. (2000). Rinichiul produce o nouă peptidă acilată, grelina. FEBS Lett, 486, 213-216.

Gualillo, O., Caminos, J., Blanco, M., et al. (2001). Ghrelin, un nou hormon derivat din placenta. Endocrinologie, 142, 788-794.

Howard, AD, Feighner, SD, Cully, DF și colab. (1996). Un receptor în pituitară și hipotalamus care funcționează în eliberarea hormonului de creștere. Science, 273, 974-977.

McKee, KK, Palyha, OC, Feighner, SD și colab. (1997). Analiza moleculară a receptorilor secretagogi ai hormonului de creștere hipofizar și hipotalamic de șobolan. Mol Endocrinol, 11, 415-423.

Arvat, E., Maccario, M., Di Vito, L., et al. (2001). Activitățile endocrine ale grelinei, un secretagog natural al hormonului de creștere (GHS), la om: comparație și interacțiuni cu hexarelină, un GHS peptidil nenatural și hormonul de eliberare a GH. J Clin Endocrinol Metab, 86, 1169-1174.

Cowley, MA, Smith, RG, Diano, S., și colab. (2003). Distribuția și mecanismul de acțiune al grelinei în SNC demonstrează un nou circuit hipotalamic care reglează homeostazia energetică. Neuron, 37, 649-661.

Chen, HY, Trumbauer, ME, Chen, AS, et al. (2004). Acțiunea orexigenă a grelinei periferice este mediată de neuropeptida Y și proteina înrudită cu agouti. Endocrinologie, 145, 2607-2612.

Hewson, AK și Dickson, SL (2000). Administrarea sistemică a ghrelinei induce proteinele Fos și Egr-1 în nucleul arcuat hipotalamic al șobolanilor aflați în post și hrăniți. J Neuroendocrinol, 12, 1047-1049.

Wren, AM, Small, CJ, Abbott, CR și colab. (2001). Grelina provoacă hiperfagie și obezitate la șobolani. Diabet, 50, 2540-2547.

Sakata, I., Yamazaki, M., Inoue, K., et al. (2003). Expresia receptorului secretagog al hormonului de creștere în celulele nervului aferent proiectat de stomac în ganglionul nodului de șobolan. Neurosci Lett, 342, 183-186.

Gnanapavan, S., Kola, B., Bustin, SA, et al. (2002). Distribuția tisulară a ARNm al grelinei și subtipurile receptorului său, GHS-R, la om. J Clin Endocrinol Metab, 87, 2988.

Xia, Q., Pang, W., Pan, H., şi colab. (2004). Efectele grelinei asupra proliferării și secreției limfocitelor T splenice la șoareci. Regul Pept, 122, 173-178.

Chang, L., Zhao, J., Yang, J., şi colab. (2003). Efectele terapeutice ale grelinei asupra șocului endotoxic la șobolani. Eur J Pharmacol, 473, 171-176.

Li, WG, Gavrila, D., Liu, X., et al. (2004). Grelina inhibă răspunsurile proinflamatorii și activarea factorului nuclear-kappaB în celulele endoteliale umane. Circulation, 109, 2221-2226.

Nagaya, N., Uematsu, M., Kojima, M., şi colab. (2001). Nivelul circulant crescut de grelină în cașexia asociată cu insuficiența cardiacă cronică: relații dintre grelină și factorii anabolici/catabolici. Tiraj, 104, 2034-2038.

Nagaya, N., Moriya, J., Yasumura, Y., et al. (2004). Efectele administrării de greline asupra funcției ventriculare stângi, capacității de efort și pierderea musculară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 110, 3674-3679.

Nagaya, N., Uematsu, M., Kojima, M., şi colab. (2001). Administrarea cronică de grelină îmbunătățește disfuncția ventriculară stângă și atenuează dezvoltarea cașexiei cardiace la șobolanii cu insuficiență cardiacă. Circulaţie, 104, 1430-1435.

Akashi, YJ, Palus, S., Datta, R., et al. (2008). Fără efecte ale grelinei umane asupra funcției cardiace, în ciuda efectelor profunde asupra compoziției corpului într-un model de insuficiență cardiacă la șobolan. Int J Cardiol (Pubmed înainte de tipărire).

Akamizu, T., Iwakura, H., Ariyasu, H., et al. (2008). Efectele tratamentului cu grelină asupra pacienților supuși unei proteze totale de șold pentru osteoartrită: rezultate diferite din studiile la pacienții cu cașexie cardiacă și pulmonară. J Am Geriatr Soc, 56, 23632365.

Ukkola, O., & Santaniemi, M. (2002). Adiponectina: o legătură între excesul de adipoziție și comorbiditățile asociate? J Mol Med, 80, 696-702.

Santaniemi, M., Kesaniemi, YA, & Ukkola, O. (2006). Concentrația scăzută de adiponectină în plasmă este un indicator al sindromului metabolic. Eur J Endocrinol, 155, 745-750.

Diez, JJ, & Iglesias, P. (2003). Rolul noului adiponectin, hormon derivat din adipocite, în boala umană. Eur J Endocrinol, 148, 293-300.

Norrelund, H., Wiggers, H., Halbirk, M., şi colab. (2006). Anomalii ale turnover-ului proteinelor întregului corp, metabolismului muscular și nivelurilor de hormoni metabolici la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Intern Med, 26, 11-21.

McEntegart, MB, Awede, B., Petrie, MC, et al. (2007). Creșterea concentrației serice de adiponectină la pacienții cu insuficiență cardiacă și cașexie: relație cu leptina, alte citokine și peptida natriuretică de tip B. Eur Heart J, 28, 829-835.

George, J., Patal, S., Wexler, D., et al. (2006). Concentrațiile circulante de adiponectină la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Inima, 92, 1420-1424.

Nakamura, T., Funayama, H., Kubo, N., et al. (2006). Asocierea hiperadiponectinemiei cu severitatea disfuncției ventriculare în insuficiența cardiacă congestivă. Circ J, 70, 1557-1562.

Kistorp, C., Faber, J., Galatius, S., et al. (2005). Adiponectina plasmatică, indicele de masă corporală și mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Tiraj, 112, 1756-1762.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., și colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323, 236-241.

Mann, DL (2001). Perspective recente asupra rolului factorului de necroză tumorală în inima insuficientă. Insuficiență cardiacă Rev, 6, 71-80.

Matsumori, A., Yamada, T., Suzuki, H., et al. (1994). Creșterea citokinelor circulante la pacienții cu miocardită și cardiomiopatie. Br Heart J, 72, 561-566.

Tsutamoto, T., Hisanaga, T., Wada, A., et al. (1998). Deversarea interleukinei-6 în circulația periferică crește odată cu severitatea insuficienței cardiace, iar nivelul plasmatic ridicat al interleukinei-6 este un predictor important de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 31, 391-398.

Anker, SD, Egerer, KR, Volk, HD și colab. (1997). Receptori CD14 solubili crescuti și citokine modificate în insuficiența cardiacă cronică. Am J Cardiol, 79, 1426-1430.

Genth-Zotz, S., von Haehling, S., Bolger, AP, et al. (2002). Cantități patofiziologice de factor de necroză tumorală alfa indusă de endotoxine eliberate în sângele integral de la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am J Cardiol, 90, 1226-1230.

Niebauer, J., Volk, HD, Kemp, M., și colab. (1999). Endotoxina și activarea imună în insuficiența cardiacă cronică: un studiu de cohortă prospectiv. Lancet, 353, 1838-1842.

Ho, KK, O'Sullivan, AJ și Hoffman, DM (1996). Acțiunile metabolice ale hormonului de creștere la om. Endocr J, 43(suppl), S57-S63.

Underwood, LE și Van Wyk, JJ (1992). Creștere normală și aberantă. În JD Wilson și DD Foster (eds.). Manual Williams de endocrinologie. Philadelphia: WB Saunders.

Tirapegui, J. (1999). Efectul factorului de creștere asemănător insulinei-1 (IGF-1) asupra creșterii musculare și osoase în modele experimentale. Int J Food Sci Nutr, 50, 231-236.

Osterziel, KJ, Strohm, O., Schuler, J., et al. (1998). Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al hormonului uman de creștere recombinant la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică din cauza cardiomiopatiei dilatative. Lancet, 351, 1233-1237.

Frustaci, A., Gentiloni, N., & Russo, MA (1996). Hormonul de creștere în tratamentul cardiomiopatiei dilatative. N Engl J Med, 335, 672-673.

Isgaard, J., Bergh, CH, Caidahl, K., și colab. (1998). Un studiu controlat cu placebo al hormonului de creștere la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Eur Heart J, 19, 1704-1711.

Anker, SD, Volterrani, M., Pflaum, CD, et al. (2001). Rezistența dobândită la hormonul de creștere la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: implicații pentru terapia cu hormon de creștere. J Am Coll Cardiol, 38, 443-452.

Swan, JW, Walton, C., Godsland, IF, și colab. (1994). Rezistența la insulină în insuficiența cardiacă cronică. Eur Heart J, 15, 1528-1532.

Cleland, JG, Swedberg, K., Follath, F., et al. (2003). Programul de anchetă Euroheart failure — un sondaj privind calitatea îngrijirii în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă din Europa. Partea 1: caracteristicile pacientului și diagnostic. Eur Heart J, 24, 442-463.

Suskin, N., McKelvie, RS, Burns, RJ, et al. (2000). Anomaliile de glucoză și insulină sunt legate de capacitatea funcțională la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Eur Heart J, 21, 1368-1375.

Iribarren, C., Karter, AJ, Go, AS, et al. (2001). Controlul glicemic și insuficiența cardiacă la pacienții adulți cu diabet. Circulation, 103, 2668-2673.

Swan, JW, Anker, SD, Walton, C., și colab. (1997). Rezistența la insulină în insuficiența cardiacă cronică: relație cu severitatea și etiologia insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 30, 527-532.

Doehner, W., Rauchhaus, M., Ponikowski, P., și colab. (2005). Scăderea sensibilității la insulină ca factor de risc independent de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă. J Am Coll Cardiol, 46, 1019-1026.

Doehner, W., Gathercole, D., Cicoira, M., et al. (2010). Transportorul redus de glucoză GLUT4 în mușchii scheletici prezice rezistența la insulină la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică non-diabetică, independent de compoziția corpului. Int J Cardiol.

Doehner, W. (2006). Inhibitori ai xantinei oxidazei și sensibilizatori la insulină. În KG Hofbauer, SD Anker și A. Inui (eds.). Farmacoterapia cașexiei. Boca Raton, Florida: CRC Press.

Lipscombe, LL, Gomes, T., Levesque, LE, et al. (2007). Tiazolidinedione și rezultate cardiovasculare la pacienții vârstnici cu diabet. JAMA, 298(22), 2634-2643.

Giles, TD, Miller, AB, Elkayam, U., et al. (2008). Pioglitazonă și insuficiență cardiacă: rezultate dintr-un studiu controlat la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și disfuncție sistolice. J Card Fail, 14(6), 445-452.

Masoudi, FA, Inzucchi, SE, Wang, Y., et al. (2005). Tiazolidinedione, metformină și rezultate la pacienții în vârstă cu diabet și insuficiență cardiacă: un studiu observațional. Circulation, 111, 583-590.

Rajagopalan, R., Rosenson, RS, Fernandes, AW, et al. (2004). Asocierea între insuficiența cardiacă congestivă și spitalizarea la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 care primesc tratament cu insulină sau pioglitazonă: o analiză retrospectivă a datelor. Clin Ther, 26, 1400-1410.

Dargie, HJ, Hildebrandt, PR, Riegger, GA, et al. (2007). Un studiu randomizat, controlat cu placebo, care evaluează efectele rosiglitazonei asupra funcției ecocardiografice și a stării cardiace la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu insuficiență cardiacă de clasă funcțională I sau II de New York Heart Association. J Am Coll Cardiol, 49, 1696-1704.

Nissen, SE și Wolski, K. (2007). Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic și deces din cauze cardiovasculare. N Engl J Med, 356, 2457-2471.

Mancini, DM, Walter, G., Reichek, N., şi colab. (1992). Contribuția atrofiei mușchilor scheletici la intoleranța la efort și metabolismul muscular alterat în insuficiența cardiacă. Circulation, 85, 1364-1373.

Anker, SD, Ponikowski, PP, Clark, AL și colab. (1999). Citokine și neurohormoni care se referă la modificările compoziției corporale în sindromul de epuizare al insuficienței cardiace cronice. Eur Heart J, 20, 683-693.

Sandri, M., Sandri, C., Gilbert, A., et al. (2004). Factorii de transcripție Foxo induc atrofia legată de ubiquitin ligaza atrogin-1 și provoacă atrofia mușchilor scheletici. Cell, 117(3), 399-412.

Coats, AJ (2002). Originea simptomelor la pacienții cu cașexie, cu referire specială la slăbiciune și dificultăți de respirație. Int J Cardiol, 85(1), 133-139.

Anker, SD, Swan, JW, Volterrani, M., et al. (1997). Influența masei musculare, a forței, a oboselii și a fluxului sanguin asupra capacității de efort la pacienții cahectici și non-cahetici cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Heart J, 18(2), 259-269.

Franciosa, JA, Park, M. și Levine, TB (1981). Lipsa corelației între capacitatea de efort și indicii de performanță a ventriculului stâng în repaus în insuficiența cardiacă. Am J Cardiol, 47, 33-39.

Harrington, D., Anker, SD, Chua, TP, și colab. (1997). Funcția mușchilor scheletici și relația sa cu toleranța la efort în insuficiența cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 30, 17581764.

Coats, AJ, Clark, AL, Piepoli, M., et al. (1994). Simptome și calitatea vieții în insuficiența cardiacă: ipoteza musculară. Br Heart J, 72 (supliment 2), S36-S39.

Wilson, JR, Martin, JL, Schwartz, D., și colab. (1984). Intoleranța la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rolul fluxului nutritiv afectat la mușchiul scheletic. Circulation, 69(6), 1079-1087.

Nagai, T., Okita, K., Yonezawa, K., Yamada, Y., et al. (2004). Comparații ale anomaliilor metabolice ale mușchilor scheletici la nivelul mușchilor brațelor și picioarelor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circ J, 68(6), 573-579.

Birkenfeld, AL, Boschmann, M., Moro, C., et al. (2005). Mobilizarea lipidelor cu concentrații fiziologice de peptide natriuretice atriale la om. J Clin Endocrinol Metab, 90, 3622-3628.

Lafontan, M., Moro, C., Berlan, M., și colab. (2008). Controlul lipolizei prin peptide natriuretice și GMP ciclic. Trends Endocrinol Metab, 19, 130-137.

Moro, C., Klimcakova, E., Lolmede, K., et al. (2007). Peptida natriuretică atrială inhibă producția de adipokine și citokine legate de inflamație și rezistență la insulină în țesutul adipos subcutanat uman. Diabetologia, 50, 1038-1047.

Ryden, M. și Arner, P. (2007). Pierderea de grăsime în cașexie - există un rol pentru lipoliza adipocitelor? Clin Nutr, 26, 1-6.

Drott, C., Persson, H., & Lundholm, K. (1989). Răspunsul cardiovascular și metabolic la perfuzia de adrenalină la pacienții care slăbesc cu și fără cancer. Clin Physiol, 9, 427-439.

Zuijdgeest-van Leeuwen, SD, van den Berg, JW, Wattimena, JL și colab. (2000). Lipoliza și oxidarea lipidelor la pacienții cu cancer care slăbesc și subiecții sănătoși. Metabolism, 49, 931-936.

von Haehling, S., Jankowska, EA și Anker, SD (2004). Factorul de necroză tumorală-alfa și inima în deficiență - fiziopatologie și implicații terapeutice. Basic Res Cardiol, 99, 18-28.

Lee, AH, Mull, RL, Keenan, GF, et al. (1994). Osteoporoza și morbiditatea osoasă la primitorii de transplant cardiac. Am J Med, 96, 35-41.

Abou-Raya, S. și Abou-Raya, A. (2008). Osteoporoza și insuficiența cardiacă congestivă (ICC) la pacientul vârstnic: povara de boală dublă. Arch Gerontol Geriatr, 49, 250254.

Anker, SD, Clark, AL, Teixeira, MM, et al. (1999). Pierderea mineralelor osoase la pacienții cu cașexie din cauza insuficienței cardiace cronice. Am J Cardiol, 83, 612-615.

Shane, E., Mancini, D., Aaronson, K., și colab. (1997). Masa osoasa, deficitul de vitamina D si hiperparatiroidismul in insuficienta cardiaca congestiva. Am J Med, 103, 197-207.

Schellenbaum, GD, Smith, NL, Heckbert, SR, et al. (2005). Pierderea în greutate, forța musculară și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei la adulții în vârstă cu insuficiență cardiacă congestivă sau hipertensiune arterială. J Am Geriatr Soc, 53, 2030-2031.

Paolisso, G., Balbi, V., Gambardella, A., et al. (1995). Administrarea lisinoprilului îmbunătățește acțiunea insulinei la pacienții în vârstă cu hipertensiune arterială. J Hum Hypertens, 9, 541546.

Yusuf, S., Gerstein, H., Hoogwerf, B., et al. (2001). Ramipril și dezvoltarea diabetului zaharat. JAMA, 286, 1882-1885.

Elliott, WJ și Meyer, PM (2007). Diabet incident în studiile clinice cu medicamente antihipertensive: o meta-analiză de rețea. Lancet, 369, 201-207.

Langin, D. (2006). Lipoliza țesutului adipos ca cale metabolică pentru definirea strategiilor farmacologice împotriva obezității și a sindromului metabolic. Pharmacol Res, 53, 482-491.

Lamont, LS, Brown, T., Riebe, D., et al. (2000). Componentele majore ale echilibrului energetic uman în timpul blocării cronice beta-adrenergice. J Cardiopulm Rehabil, 20, 247-250.

Anker, SD, Coats, AJ, Roecker, EB, et al. (2002). Carvedilolul previne și inversează cașexia cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă severă? Rezultatele studiului COPERNICUS. Eur Heart J, 23, 394 (rezumat).

Anker, SD, Lechat, P. și Dargie, HJ (2003). Prevenirea și inversarea cașexiei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică prin bisoprolol: rezultate din studiul CIBIS II. J Am Coll Cardiol, 41, 156A-157A (rezumat).

Lainscak, M., Keber, I. și Anker, SD (2006). Modificări ale compoziției corporale la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică tratați cu beta-blocante: un studiu pilot. Int J Cardiol, 106, 319-322.

Hryniewicz, K., Androne, AS, Hudaihed, A., et al. (2003). Inversarea parțială a cașexiei prin terapia cu blocante a receptorilor beta-adrenergici la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Card Fail, 9, 464-468.

Herndon, DN, Hart, DW, Wolf, SE, și colab. (2001). Inversarea catabolismului prin betablocare după arsuri severe. N Engl J Med, 345, 1223-1229.

Rehfeldt, C., Weikard, R., & Reichel, K. (1994). Efectul clenbuterolului agonist beta-adrenergic asupra creșterii mușchilor scheletici la șobolani. Arch Tierernahr, 45, 333-344.

Ekberg, G. și Hansson, BG (1977). Toleranța la glucoză și eliberarea de insulină la pacienții hipertensivi tratați cu agent de blocare a receptorilor beta cardioselectiv metoprolol. Acta Med Scand, 202, 393-397.

William-Olsson, T., Fellenius, E., Bjorntorp, P., et al. (1979). Diferențe în răspunsurile metabolice la stimularea beta-adrenergică după administrarea de propranolol sau metoprolol. Acta Med Scand, 205, 201-206.

Sawicki, PT, & Siebenhofer, A. (2001). Tratament cu beta-blocante în diabetul zaharat. J Intern Med, 250, 11-17.

Fagerberg, B., Berglund, A., Holme, E., et al. (1990). Efectele metabolice ale metoprololului cu eliberare controlată la bărbații hipertensivi cu toleranță la glucoză afectată sau diabetică: o comparație cu atenolol. J Intern Med, 227, 37-43.

Pollare, T., Lithell, H., Selinus, I., et al. (1989). Sensibilitatea la insulină în timpul tratamentului cu atenolol și metoprolol: un studiu randomizat, dublu-orb al efectelor asupra metabolismului carbohidraților și lipoproteinelor la pacienții hipertensivi. BMJ, 298, 1152-1157.

Shepherd, J., Cobbe, SM, Ford, I., și colab. (1995). Prevenirea bolii coronariene cu pravastatina la bărbații cu hipercolesterolemie. Grupul de studiu pentru prevenirea coronariană în vestul Scoției. N Engl J Med, 333, 1301-1307.

Grupul de studiu Intervenția pe termen lung cu pravastatina în boala ischemică (LIPID). (1998). Prevenirea evenimentelor cardiovasculare și a decesului cu pravastatina la pacienții cu boală coronariană și o gamă largă de niveluri inițiale de colesterol. N Engl J Med, 339, 1349-1357.

Schwartz, GG, Olsson, AG, Ezekowitz, MD, și colab. (2001). Efectele atorvastatinei asupra evenimentelor ischemice recurente precoce în sindroamele coronariene acute: studiul MIRACL: un studiu controlat randomizat. JAMA, 285, 1711-1718.

Vaughan, CJ, Gotto, AM, Jr. și Basson, CT (2000). Rolul evolutiv al statinelor în managementul aterosclerozei. J Am Coll Cardiol, 35, 1-10.

Laufs, U., La Fata, V., Plutzky, J., et al. (1998). Supreglarea sintetazei oxidului nitric endotelial de către inhibitorii HMG CoA reductazei. Circulation, 97, 1129-1135.

Feron, O., Dessy, C., Desager, JP, et al. (2001). Inhibarea hidroxi-metilglutaril-coenzimei A reductazei promovează activarea endotelială a oxidului nitric sintazei printr-o scădere a abundenței caveolinei. Tiraj, 103, 113-118.

Wassmann, S., Laufs, U., Baumer, AT, și colab. (2001). Inhibitorii HMG-CoA reductazei îmbunătățesc disfuncția endotelială în hipertensiunea normocolesterolemică prin producția redusă de specii reactive de oxigen. Hipertensiune arterială, 37, 1450-1457.

Condorelli, G., Borello, U., De Angelis, L., et al. (2001). Cardiomiocitele induc celulele endoteliale să se trans-diferențieze în mușchiul cardiac: implicații pentru regenerarea miocardului. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 10733-10738.

Vasa, M., Fichtlscherer, S., Adler, K., și colab. (2001). Creșterea celulelor progenitoare endoteliale circulante prin terapia cu statine la pacienții cu boală coronariană stabilă. Circulation, 103, 2885-2890.

Solheim, S., Seljeflot, I., Arnesen, H., şi colab. (2001). Niveluri reduse de TNF alfa la persoanele hipercolesterolemice după tratamentul cu pravastatina timp de 8 săptămâni. Ateroscleroza, 157, 411-415.

Albert, MA, Danielson, E., Rifai, N., et al. (2001). Efectul terapiei cu statine asupra nivelurilor proteinei C-reactive: evaluarea inflamației cu pravastatina/CRP (PRINCE): un studiu randomizat și un studiu de cohortă. JAMA, 286, 64-70.

Ridker, PM, Cannon, CP, Morrow, D. și colab. (2005). Nivelurile proteinei C-reactive și rezultatele după terapia cu statine. N Engl J Med, 352, 20-28.

Rao, S., Porter, DC, Chen, X., şi colab. (1999). Oprirea G1 mediată de lovastatina se face prin inhibarea proteazomului, independent de hidroximetil glutaril-CoA reductază. Proc Natl Acad Sci USA, 96, 7797-7802.

Vogt, A., Qian, Y., McGuire, TF și colab. (1996). Geranilgeranilarea proteinelor, nu farnesilarea, este necesară pentru tranziția de fază G1 la S în fibroblastele de șoarece. Oncogene, 13, 1991-1999.

Jakobisiak, M., Bruno, S., Skierski, JS, et al. (1991). Efectele specifice ciclului celular ale lovastatinei. Proc Natl Acad Sci USA, 88, 3628-3632.

Rubins, JB, Greatens, T., Kratzke, RA, et al. (1998). Lovastatina induce apoptoza în celulele mezoteliom maligne. Am J Respir Crit Care Med, 157, 1616-1622.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă sistolice. N Engl J Med (Epub înainte de tipărire).

Anchetatori, GISSI-HF, Tavazzi, L., Maggioni, AP, et al. (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1231-1239.

Gibbs, CR, Jackson, G. și Lip, GY (2000). ABC al insuficienței cardiace. Management non-drog. BMJ, 320, 366-369.

Sandek, A., Bauditz, J., Swidsinski, A., et al. (2007). Funcția intestinală alterată la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 50, 1561-1569.

Witte, KK, Clark, AL și Cleland, JG (2001). Insuficiență cardiacă cronică și micronutrienți. J Am Coll Cardiol, 37, 1765-1774.

Shimon, I., Almog, S., Vered, Z., et al. (1995). Funcția ventriculară stângă îmbunătățită după suplimentarea cu tiamină la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă care primesc terapie pe termen lung cu furosemid. Am J Med, 98, 485-490.

de Lorgeril, M., Salen, P., Acccominotti, M., et al. (2001). Antioxidanți alimentari și din sânge la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Perspective asupra importanței potențiale a seleniului în insuficiența cardiacă. Eur J Heart Fail, 3, 661-669.

Witte, KK, Nikitin, NP, Parker, AC și colab. (2005). Efectul suplimentării cu micronutrienți asupra calității vieții și a funcției ventriculare stângi la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Heart J, 26, 2238-2244.

Witte, KK și Clark, AL (2002). Anomalii nutriționale care contribuie la cașexia în bolile cronice. Int J Cardiol, 85, 23-31.

Lennie, TA (2006). Recomandări nutriționale pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. J Cardiovasc Nurs, 21, 261-268.

Oudemans-van Straaten, HM, Bosman, RJ, Treskes, M., et al. (2001). Depleția de glutamină din plasmă și rezultatul pacientului în internarea acută la UTI. Terapie Intensivă Med, 27, 84-90.

Schols, AM, Deutz, NE, Mostert, R., et al. (1993). Nivelurile plasmatice de aminoacizi la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică. Monaldi Arch Chest Dis, 48, 546-548.

May, PE, Barber, A., D'Olimpio, JT, et al. (2002). Inversarea risipei cauzate de cancer folosind suplimente orale cu o combinație de beta-hidroxi-beta-metilbutirat, arginină și glutamina. Am J Surg, 183, 471-479.

Laviano, A., Muscaritoli, M., Cascino, A., et al. (2005). Aminoacizi cu lanț ramificat: cel mai bun compromis pentru a obține anabolism? Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 8, 408414.

Buse, MG și Reid, SS (1975). leucina. Un posibil regulator al turnover-ului proteic în mușchi. J Clin Invest, 56, 1250-1261.

Kennedy, RH, Owings, R., Shekhawat, N., și colab. (2004). Efectele inotrope negative acute ale homocisteinei sunt mediate prin endoteliu. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H812-H817.

Herrmann, M., Taban-Shomal, O., Hubner, U., și colab. (2006). O revizuire a homocisteinei și a insuficienței cardiace. Eur J Heart Fail, 8, 571-576.

Gorelik, O., Almoznino-Sarafian, D., Feder, I., et al. (2003). Aportul alimentar de diverși nutrienți la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă congestivă. Cardiologie, 99, 177-181.

Freeman, LM, Rush, JE, Kehayias, JJ și colab. (1998). Modificări nutriționale și efectul suplimentării cu ulei de pește la câinii cu insuficiență cardiacă. J Vet Intern Med, 12, 440-448.

Rozentryt, P., Michalak, A., Nowak, JU, et al. (2005). Efectele suplimentării enterale la pacienții cu cașexie cardiacă - un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Roma: a 3-a Conferință Cachexia Abstract Book.

Mustafa, I., & Leverve, X. (2001). Tulburări metabolice și nutriționale în cașexia cardiacă. Nutrition, 17, 756-760.

Rauchhaus, M., Clark, AL, Doehner, W., și colab. (2003). Relația dintre colesterol și supraviețuire la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 42, 1933-1940.

Horwich, TB, Hamilton, MA, Maclellan, WR și colab. (2002). Colesterolul total seric scăzut este asociat cu o creștere marcată a mortalității în insuficiența cardiacă avansată. J Card Fail, 8, 216-224.

von Haehling, S. și Anker, SD (2005). Statine pentru insuficienta cardiaca: la rascrucea dintre reducerea colesterolului si pleiotropism? Inima, 91, 1-2.

Azhar, G. și Wei, JY (2006). Nutriție și cașexia cardiacă. Curr Opin Nutr Metab Care, 9, 18-23.

Yavuzsen, T., Davis, MP, Walsh, D., și colab. (2005). Revizuirea sistematică a tratamentului anorexiei asociate cancerului și pierderii în greutate. J Clin Oncol, 23, 8500-8511.

Neri, B., Garosi, VL, & Intini, C. (1997). Efectul acetatului de medroxiprogesteron asupra calității vieții pacientului oncologic: un studiu cooperativ multicentric. Anticancer Drugs, 8, 459-465.

McCarthy, HD, Crowder, RE, Dryden, S., și colab. (1994). Acetatul de megestrol stimulează aportul de alimente și apă la șobolan: efecte asupra concentrațiilor regionale ale neuropeptidei Y hipotalamice. Eur J Pharmacol, 265, 99-102.

Mantovani, G., Maccio, A., Massa, E., et al. (2001). Gestionarea anorexiei/cașexiei legate de cancer. Drugs, 61, 499-514.

Costa, AM, Spence, KT, Plata-Salamân, CR, et al. (1995). Modularea curentului canalului rezidual de Ca2+ de către acetat de megestrol prin intermediul unei subunități alfa s a proteinei G în neuronii hipotalamici de șobolan. J Physiol, 487, 291-303.

Beal, JE, Olson, R., Laubenstein, L., et al. (1995). Dronabinol ca tratament pentru anorexia asociată cu pierderea în greutate la pacienții cu SIDA. J Pain Symptom Manage, 10, 89-97.

Nelson, K., Walsh, D., Deeter, P., și colab. (1994). Un studiu de fază II al delta-9-tetrahidrocannabinolului pentru stimularea apetitului în anorexia asociată cancerului. J Palliat Care, 10, 14-18.

Strasser, F., Luftner, D., Possinger, K., și colab. (2006). Comparația dintre extractul de canabis administrat oral și delta-9-tetrahidrocannabinol în tratarea pacienților cu sindrom de anorexie-cașexie legat de cancer: un studiu clinic multicentric, de fază III, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo din grupul de studiu canabis în cașexie. J Clin Oncol, 24, 3394-3400.

John, M. (2006). Stimulante ale apetitului. În KG Hofbauer, SD Anker și A. Inui (eds.). Farmacoterapia cașexiei. Boca Raton, Fla: Taylor & Francis.

Malkin, CJ, Pugh, PJ, West, JN și colab. (2006). Terapia cu testosteron la bărbații cu insuficiență cardiacă de severitate moderată: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Eur Heart J, 27, 57-64.

Pugh, PJ, Jones, TH și Channer, KS (2003). Efectele hemodinamice acute ale testosteronului la bărbații cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Heart J, 24, 909-915.

Cuerda, C., Zugasti, A., Breton, I., et al. (2005). Tratament cu decanoat de nandrolon și acetat de megestrol la bărbații infectați cu HIV. Nutr Clin Pract, 20, 93-97.

Yeh, SS, DeGuzman, B. și Kramer, T. (2002). Inversarea pierderii în greutate asociată cu BPOC folosind agentul anabolic oxandrolon. Cufăr, 122, 421-428.

von Haehling, S. și Anker, SD (2005). Perspectivele viitoare ale terapiei cu anticitokine în insuficiența cardiacă cronică. Expert Opin InvestigDrugs, 14, 163-176.

Mann, DL, McMurray, JJ, Packer, M., și colab. (2004). Terapia țintită cu anticitokine la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulaţie, 109, 1594-1602.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală alfa, la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului terapiei anti-TNF împotriva insuficienței cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107, 3133-3140.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Lee, J., et al. (1996). Receptorii factorului de necroză tumorală-alfa și a factorului de necroză tumorală în inima umană în deficiență. Circulation, 93, 704-711.

Foldes, G., von Haehling, S. și Anker, SD (2006). Modularea receptorilor de tip toll în bolile cardiovasculare: o țintă pentru intervenție? Expert Opin InvestigDrugs, 15, 857-871.

Genth-Zotz, S., von Haehling, S., Bolger, AP, et al. (2006). Anticorpul anti-CD14 IC14 suprimă factorul alfa de necroză tumorală stimulat de endotoxina ex vivo la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 8, 366-372.

Sharma, R., von Haehling, S., Rauchhaus, M., et al. (2005). Reactivitatea la endotoxinele din sânge integral la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: importanța lipoproteinelor serice. Eur J Heart Fail, 7, 479-484.

Rauchhaus, M., Coats, AJ și Anker, SD (2000). Ipoteza endotoxină-lipoproteină. Lancet, 356, 930-933.

Calabrese, L., & Resztak, K. (1998). Talidomida revizuită: farmacologie și aplicații clinice. Expert Opin Investig Drugs, 7, 2043-2060.

D'Amato, RJ, Loughnan, MS, Flynn, E., şi colab. (1994). Talidomida este un inhibitor al angiogenezei. Proc Natl Acad Sci USA, 91, 4082-4085.

Sampaio, EP, Sarno, EN, Galilly, R., et al. (1991). Talidomida inhibă selectiv producția de factor de necroză tumorală de către monocite umane stimulate. J Exp Med, 173, 699-703.

Muller, GW, Chen, R., Huang, SY, și colab. (1999). Analogi de talidomidă amino-substituite: inhibitori puternici ai producției de TNF-alfa. Bioorg Med Chem Lett, 9, 1625-1630.

Davey, PP și Ashrafian, H. (2000). Noi terapii pentru insuficienta cardiaca: este talidomida raspunsul? QM, 93, 305-311.

Gullestad, L., Semb, AG, Holt, E., et al. (2002). Efectul talidomidei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am Heart J, 144, 847-850.

Agoston, I., Dibbs, ZI, Wang, F., et al. (2002). Evaluarea preclinică și clinică a siguranței și eficacității potențiale a talidomidei în insuficiența cardiacă. J Card Fail, 8, 306-314.

Gullestad, L., Ueland, T., Fjeld, JG, et al. (2005). Efectul talidomidei asupra remodelării cardiace în insuficiența cardiacă cronică: rezultatele unui studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Circulation, 112, 3408-3414.

Orea-Tejeda, A., Arrieta-Rodriguez, O., Castillo-Martinez, L., et al. (2006). Efectele tratamentului cu talidomidă la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cardiologie, 108, 237-242.

von Haehling, S., Genth-Zotz, S., Anker, SD, și colab. (2002). Cașexia: o abordare terapeutică dincolo de antagonismul citokinelor. Int J Cardiol, 85, 173-183.

Zabel, P., Schonharting, MM, Schade, UF, et al. (1991). Efectele pentoxifilinei în endotoxinemia la voluntari umani. Prog Clin Biol Res, 367, 207-213.

Sliwa, K., Skudicky, D., Candy, G., et al. (1998). Investigarea randomizată a efectelor pentoxifilinei asupra performanței ventriculare stângi în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Lancet, 351, 1091-1093.

Sliwa, K., Woodiwiss, A., Kone, VN, et al. (2004). Terapia cardiomiopatiei ischemice cu agent imunomodulator pentoxifilină: rezultatele unui studiu randomizat. Circulation, 109, 750-755.

Skudicky, D., Bergemann, A., Sliwa, K., et al. (2001). Efectele benefice ale pentoxifilinei la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și carvedilol: rezultatele unui studiu randomizat. Circulation, 103, 1083-1088.

Bahrmann, P., Hengst, UM, Richartz, BM, et al. (2004). Pentoxifilina în cardiomiopatia ischemică, hipertensivă și idiopatică dilatată: efecte asupra funcției ventriculare stângi, citokine inflamatorii și simptome. Eur J Heart Fail, 6, 195-201.

Bossola, M., Pacelli, F. și Doglietto, GB (2007). Tratamente noi pentru cașexia cancerului. Expert Opin Investig Drugs, 16, 1241-1253.

Goldberg, RM, Loprinzi, CL, Mailliard, JA, et al. (1995). Pentoxifilina pentru tratamentul anorexiei și cașexiei canceroase? Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Clin Oncol, 13, 2856-2859.

CAPITOLUL 22

Epidemiologia insuficienței cardiace

Raghava S. Velagaleti si Ramachandran S. Vasan

Insuficiența cardiacă (IC) este un sindrom asociat cu morbiditate și mortalitate ridicată și o povară economică considerabilă.1 Este a treia cea mai răspândită boală cardiovasculară și a treia cauză de deces cardiovasculară în Statele Unite.2 Odată diagnosticată, IC continuă să prezinte un prognostic sumbru, în ciuda progreselor în tratament. Recunoscând importanța fazelor preclinice ale IC și posibilitatea prevenirii, Asociația Americană a Inimii și Colegiul American de Cardiologie clasifică IC în patru etape (Figura 22-1): prezența factorilor de risc, dar cu structură și funcție cardiacă normală (Stadiul A), modificări subclinice ale structurii și/sau funcției ventriculului stâng (Stadiul B), Stadiul clinic și stadiul HF avansat (D3). a stadiilor preclinice și clinice ale IC poate facilita strategiile preventive. În acest capitol, oferim (1) o prezentare generală a stadiilor IC A și B și (2) detaliem epidemiologia IC clinică.

EPIDEMIOLOGIA FACTORILOR DE RISC IC Observațiile evidențiază importanța CHD ca factor determinant al apariției IC atât din perspectiva riscului individual, cât și a sarcinii populației.

O problemă separată de îngrijorare este tendința de incidență a IC după infarctul miocardic (IM). Datele de la Framingham demonstrează o creștere a IC post-IM între 1971 și 2000, în principal din cauza creșterii incidenței IC în perioada foarte timpurie post-IM.12 Acest lucru se datorează probabil îmbunătățirii supraviețuirii persoanelor cu MI13 care duce la o creștere a populației „la risc” pentru IC și contribuind astfel la creșterea prevalenței IC.

EPIDEMIOLOGIA HIPERTENSIUNII ÎN RELATIE CU RISCUL IC

În Statele Unite, aproximativ 74 de milioane de oameni au hipertensiune arterială (vezi și capitolul 28), alte milioane având tensiunea arterială în intervalul „normal ridicat”.3 Datele din studiul Framingham arată că hipertensiunea arterială este un antecedent al marii majorități a persoanelor cu IC din comunitate.11 Riscul relativ de IC la persoanele cu hipertensiune arterială este de două ori și trei ori mai mare la bărbați și femei11, în

comparație cu cei fără hipertensiune arterială, hipertensiune arterială și hipertensiune arterială11. presiunea pulsului prezintă în mod independent un risc crescut de IC cu 55% pe creșterea deviației standard după luarea în considerare a factorilor de risc standard14 și un risc crescut cu 30% de IC pe creșterea deviației standard după luarea în considerare suplimentară a IM prevalentă și incidentă15.

Povara populației de IC asociată cu hipertensiune arterială este substanțială, așa cum evidențiază un PAR de 39% la bărbați și 59% la femei într-o investigație a unui studiu Framingham.11 Deși prevalența hipertensiunii arteriale este mare și poate crește în timp17, PAR pentru hipertensiune arterială (pentru riscul de IC) este în scădere, probabil datorită îmbunătățirii riscului de atenuare a tensiunii arteriale și a controlului presiunii arteriale în comunitatea ICVD. relaţiile.18,19 În ciuda acestor îmbunătăţiri, un număr substanţial

AHA/ACC

Etapa A

Factori de risc „majori" – stabiliți ferm de mai multe investigații.

Factori de risc „minori" – legați mai puțin consecvent de riscul de IC.

dintre oameni au hipertensiune arterială slab controlată sau refractară20, oferind posibilitatea unor reduceri suplimentare ale IC asociată hipertensiunii arteriale prin țintirea acestor indivizi.

EPIDEMIOLOGIA OBEZITATII

ÎN RELATIE CU RISCUL HF (a se vedea capitolul 20)

Aproximativ o treime dintre adulții din SUA sunt obezi21 (definit ca indice de masă corporală [IMC] de 30 kg/m2), iar o treime suplimentară sunt supraponderali (IMC între 25,0 și 29,9 kg/m2). Observațiile de la Framingham Heart Study arată că riscul de incidente IC crește cu 5% și 7% la bărbați și femei,

respectiv, creșterea pe unitate a IMC.22 Există o creștere gradată a riscului de IC între categoriile de IMC atât la bărbați, cât și la femei (Figura 22-2), iar în comparație cu persoanele cu IMC normal, cei cu obezitate prezintă aproximativ de două ori riscul de IC după luarea în considerare a factorilor de risc de IC stabiliți. Participanții la Physicians Health Study care erau supraponderali sau obezi, dar aveau activitate fizică regulată, prezentau un risc de IC care a fost intermediar față de cei care erau slabi și activi și cei care erau obezi, dar nu activi.23 Potențialele explicații pentru asocierea dintre supraponderalitate/obezitate și apariția IC includ prevalența mai mare a altor factori de risc IC și prevalența și incidența mai mare a IM în acest grup,24. Framingham a raportat, de

asemenea, riscul crescut de incident HF prevestit de niveluri crescute de rezistină (o adipokină), oferind indicii asupra unei potențiale legături mecanice directe între creșterea adipozității și riscul de IC.25

A existat o creștere substanțială atât a prevalenței, cât și a incidenței excesului de greutate și a obezității în ultimele decenii20-27, inclusiv o prevalență crescută a obezității extreme (IMC > 40 kg/m2).28 Cu toate acestea, a existat o scădere paralelă a prevalenței altor factori de risc pentru IC (în special hipertensiunea arterială, fumatul și hiperlipidemia, în rândul acelor afecțiuni supraponderale și supraponderale,29 sugerează că în aceleași afecțiuni și obezitate). sunt din ce în ce mai vizați pentru modificarea factorilor de risc cardiovascular și cresc posibilitatea ca epidemia de obezitate să nu se traducă într-o epidemie de IC.

ALTERĂRI STRUCTURALE ȘI/SAU FUNCȚIONALE CARE PREDISPON LA INSUFICIENTĂ CARDIACA

O varietate de anomalii structurale și funcționale cardiace detectate fie indirect (de exemplu, cu electrocardiografie sau radiografia toracică) sau direct (de exemplu, cu ecocardiografie sau imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă [CMR]) au fost dovedite ca antedate IC clinică. Hipertrofia VS electrocardiografică, prelungirea QRS, prelungirea QT și dovezile unui IM anterioare prezic IC incidentă.30,31 În mod similar, un raport cardiotoracic mai mare de 0,5 la o radiografie toracică este asociat cu o șansă de două ori mai mare de IC.32

Modificări structurale LV (vezi capitolul 15)

Apariția ecocardiografiei și a CMR a îmbunătățit capacitatea noastră de a vizualiza direct modificările structurii cardiace și ale funcției cardiace globale și regionale. Masa ventriculară stângă

(calculat folosind formule validate din măsurătorile dimensiunilor VS) a fost identificat în mod consecvent ca un predictor al riscului de IC.33-35 Masa VS prezice, de asemenea, apariția viitoare a funcției sistolice VS deprimate la participanții cu o fracție inițială de ejecție normală.36 Estimările mărimii creșterii riscului de IC cu o creștere a masei VS variază în funcție de gram, de metoda de deviație standard, de amplitudine, etc. indexarea, modalitatea de evaluare (ecocardiografie sau CMR etc.) și covariatele ajustate pentru.

Dimensiunile interne crescute ale VS end-sistolice și tele-diastolice sunt factori de risc puternici pentru IC. Observațiile din Framingham Heart Study arată că, la persoanele fără un IM anterior, fiecare creștere a abaterii standard în dimensiunile VS indexate în înălțime sistolică și diastolică finală este asociată cu un risc crescut de IC cu 43% și, respectiv, cu 47%37.

Disfuncția VS asimptomatică

Disfuncția VS asimptomatică (cuprinzând fie disfuncție sistolice, disfuncție diastolică sau ambele) a fost acceptată în mod convențional ca un antecedent al IC. Cu toate acestea, proporția de IC precedată de disfuncție sistolice sau diastolică este neclară. Estimările prevalenței disfuncției sistolice VS asimptomatice variază în funcție de criteriile utilizate (Tabelul 22-2).40 Prevalența disfuncției diastolice VS asimptomatice ușoare și moderate până la severă este de aproximativ 20% și, respectiv, 7%, în populația adultă generală, și de 48%, respectiv 17%, cu risc crescut pentru HF (IC 17%). 22-3).41 Prospectiv, ratele incidenței IC în rândul persoanelor fără IC cu fracțiune de ejecție (FE) <50% și celor cu FE mai mare de 50% au fost estimate la 5,8 și, respectiv, 0,7 la 100 de persoane-ani.42 Indivizii cu FE <50% prezintă un risc de aproximativ cinci ori mai mare decât cei cu FE <50%, de aproximativ cinci ori mai mare decât cei cu FE <50% ajustarea pentru factorii de risc cardiovascular standard.42 Câteva alte măsuri ale funcției sistolice și diastolice, în special scurtarea fracțională endocardică, vârful E Doppler transmitral și raportul Doppler E/A, prezic de asemenea IC incidentă.43

Istoria naturală a disfuncției diastolice VS asimptomatice nu a fost bine descrisă. De notat, prevalența disfuncției diastolice în comunitate este fie aceeași, fie mai mare la bărbați în comparație cu femeile, în contrast cu prevalențele relative ale IC diastolică (care are o preponderență feminină).44-45 Motivul acestui paradox este neclar.

Screening pentru remodelare ventriculară

A existat un interes considerabil pentru screening-ul pentru remodelarea VS ca o modalitate de identificare a persoanelor cu risc crescut de a dezvolta IC. Cu toate acestea, deși persoanele cu modificările structurale și funcționale menționate mai sus prezintă un risc mai mare de IC în comparație cu cei fără, prevalența IC în grupurile identificate prin utilizarea acestor trăsături individual este scăzută, sugerând că screening-ul ecocardiografic pe scară largă poate să nu fie eficient pentru performanța peptidică naturistă40. detectarea disfuncției sistolice VS sau a masei VS crescute în comunitate este suboptimă, ceea ce implică o utilitate limitată pentru identificarea celor care ar putea beneficia de imagistica cardiacă.47 O abordare alternativă poate fi utilizarea factorilor clinici ca screening inițial pentru a identifica un subgrup de indivizi care ar fi cel mai probabil să beneficieze de teste imagistice suplimentare. Un raport recent a identificat măsuri clinice care prezic dilatarea și/sau disfuncția VS; astfel de „reguli clinice” pot ajuta la identificarea persoanelor care ar putea beneficia de screening-ul cu imagistică.48 În plus, combinarea mai multor indici imagistici sub forma unui scor compus poate ajuta în continuare la identificarea celor cu risc foarte mare de IC. O investigație a folosit un scor bazat pe cinci măsuri ecocardiografice care au demonstrat o bună stratificare; incidența IC a variat de la 4% la 48% în toate straturile de indice de risc.49 Astfel de strategii de screening „etapătizate” (o strategie de testare în serie care utilizează un scor clinic pentru a identifica candidații pentru imagistică; un scor imagistic pentru a-i identifica pe cei cu risc crescut de IC, care ar putea fi apoi vizați pentru intervenție preventivă) pot oferi o utilitate mai mare la un cost mai mic. Cu toate acestea, rentabilitatea acestor abordări nu a fost evaluată.

EPIDEMIOLOGIA IC CRONICĂ

Prevalența

Există aproximativ 5 milioane de persoane cu IC în Statele Unite.2 A existat o dublare a prevalenței IC în ultimii 25 de ani50, iar până în anul 2040, se estimează că va crește în continuare la 10 milioane. Prevalența insuficienței cardiace

crește odată cu vârsta: de la mai puțin de 1% la grupa de vârstă de 20 până la 39 de ani la mai mult de 20% la persoanele cu vârsta de 80 de ani sau mai mult.51 Există o tendință de creștere a prevalenței IC; în deceniul 1989-1999, prevalența IC a crescut cu 1 la 1000 și, respectiv, 0,9 la 1000 la femei și, respectiv, la bărbați.52 Îmbătrânirea populației din SUA și o supraviețuire îmbunătățită și „salvarea" pacienților cu IM (cu progresia ulterioară la insuficiența pompei) vor contribui probabil la creșterea prevalenței în următoarele câteva decade.

Prevalența relativă a IC cu FE normală versus FE redusă variază în funcție de caracteristicile eșantionului de studiu și ale pragului utilizat pentru a defini o FE „normală" (Figura 22-3 prezintă prevalența relativă a IC cu FE normală și FE redusă raportată în diferite studii epidemiologice; Tabelul 22-4 prezintă vârsta eșantionului și definiția IC-34, care sunt extrase din toate datele22 ale studiilor). fiecare grup (FE redusă și conservată) reprezintă aproximativ jumătate din cazurile de IC.53-54 Prevalența IC cu FE normală crește substanțial odată cu vârsta.55 A existat o tendință de creștere a incidenței IC cu FE normală,56 reflectând probabil creșterea gradului de conștientizare a stării și dorința clinicienilor de a pune diagnosticul. IC cu FE normală este asociată mai frecvent cu sexul feminin, hipertensiunea arterială și fibrilația atrială și mai rar cu IM și blocul electrocardiografic de ramură stângă.57

Incidență

Mai mult de jumătate de milion de cazuri noi de insuficiență cardiacă sunt diagnosticate în fiecare an în Statele Unite, iar această incidență este de așteptat să crească la 772.000 de cazuri noi pe an până în 2040 (Figura 22-4).41 Această creștere a incidenței se datorează în principal îmbătrânirii populației, deoarece incidența IC se dublează cu fiecare deceniu succesiv peste vârsta de 45 de ani, atunci când analiza Framingham arată atât pentru bărbați, cât și pentru femei.

Prevalența disfuncției diastolice asimptomatice, așa cum a fost evaluată prin analiza ecocardiografică Doppler a 2042 bărbați și femei cu vârsta peste 45 de ani.

vârsta, nu a existat o tendință de creștere a incidenței IC la bărbați și poate fi ușor în scădere la femei59, în timp ce datele din județul Olmsted nu arată nicio modificare a incidenței IC pentru niciunul dintre sexe.60

Risc pe viață

Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă este estimat la 20% atât la bărbați, cât și la femei (Figura 22-5).61 O creștere legată de vârstă a riscului de IC este contrabalansată de o scădere a vieții.

speranța odată cu înaintarea în vârstă, astfel încât riscul de IC pe parcursul vieții rămâne relativ stabil la 20% la toate vârstele peste 40 de ani. Chiar și fără antecedente coronariene, riscul pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă la vârsta de 40 de ani este estimat la 11,4% pentru bărbați și 15,4% pentru femei61. într-un recent

raportul, cei cu patru sau mai multe din șase obiceiuri de viață sănătoase (consum de cereale pentru micul dejun, fructe și legume, menținerea greutății corporale normale, exerciții fizice regulate, abținerea de la fumat și consum moderat de alcool) au avut jumătate din riscul de IC pe parcursul vieții, comparativ cu cei care nu au respectat niciunul.62

Morbiditatea și mortalitatea

IC reprezintă 12 până la 15 milioane de vizite la cabinet și 6,5 milioane de zile de spitalizare în fiecare an în Statele Unite.63 Numărul de spitalizări cu IC a crescut la peste un milion pe an în ultimul deceniu2 și acum reprezintă cel puțin 20% din toate internările pentru persoanele cu vârsta peste 65 de ani. Costurile pe 1 an pentru IC prevalentă (la momentul intrării în studiu) și incidente (în timpul perioadei de studiu) cu FE normală au fost de 32.000 USD și, respectiv, 45.000 USD, iar costurile estimate corespunzătoare pentru IC cu FE redusă au fost de aproximativ 33.000 USD și, respectiv, 49.000 USD.65 deces,67 mai ales la cei cu IC cu EF normal.68

Există aproximativ 50.000 de decese prin HF anual în Statele Unite. Un raport anterior al Framingham Heart Study a evidențiat rate de supraviețuire la 1 an și 5 ani de 57% și 24% la bărbați și, respectiv, 64% și 38% la femei.69 Mortalitatea a crescut cu vârsta la 27% pe deceniu. tendințele temporale ale supraviețuirii după debutul IC au demonstrat o tendință modestă de îmbunătățire între anii 1950 și 1999 (Figura 22-6). Cu toate acestea, într-o evaluare Framingham mai recentă, supraviețuirea mediană a fost de 2,1 ani și o rată a mortalității la 5 ani de 74%, cu un prognostic la fel de sumbru atât la bărbați, cât și la femei, cât și la cei cu IC cu FE conservată și FE normală.57

De remarcat este o eterogenitate geografică izbitoare a ratelor mortalității IC (Figura 22-7).71 Zonele evidențiate indică o „centrură HF” în Statele Unite, care constă din state cu cele mai mari rate de deces IC. Prevalența mai mare a hipertensiunii arteriale și a CHD, accesul variat la diagnosticul precoce, agravat de diferențele regionale în gestionarea IC și diferențele în practicile de codificare a certificatelor de deces pot explica această apariție.

EPIDEMIOLOGIA STADIULUI D HF

Puține investigații au abordat epidemiologia IC în stadiul D. Într-un studiu al unui eșantion aleatoriu transversal pe bază de populație de persoane în vârstă de 45 de ani din județul Olmsted, 0,2% au avut IC în stadiul D, iar prevalența a crescut odată cu înaintarea în vârstă. Stadiul D HF a reprezentat 0,4% din toate stadiile de IC și 2% din IC clinice.72 Stadiul D a fost asociat cu o supraviețuire semnificativ redusă (20% în 5 ani).72 O analiză a Registrului de insuficiență cardiacă decompensată acută (ADHERE) a comparat cei cu IC în stadiul D cu persoanele cu IC acută decompensată (persoanele mai tinere cu DHF) și care nu erau mai decompensate în stadiul acut de insuficiență cardiacă (ADHERE). probabil bărbați, au avut o prevalență mai mare a dislipidemiei și CHD și au avut mai multe șanse de a primi terapie vasoactivă intravenoasă în comparație cu cei cu ADHF.73 Rata de supraviețuire la un an fără deces sau spitalizare a fost de numai 33%.73 Semnificația fiziopatologică sau implicațiile clinice ale acestor diferențe între Stadiul D IC și ADHF sunt neclare.

EPIDEMIOLOGIA IC ACUTĂ (vezi capitolul 43)

IC acută (denumită și ADHF sau „sindroame acute de IC") este apariția rapidă a simptomelor și semnelor de IC sau deteriorarea IC cronică stabilă, care duce la necesitatea spitalizării și/sau a terapiei intensive (vezi și capitolele 43 și 44). IC.75 Astfel, IC acută are un spectru larg de prezentări clinice și o definiție clinică în evoluție.76

Aproximativ 65% până la 87% din episoadele acute de IC sunt agravarea IC cronică.77 Factorii care determină spitalizările includ pneumonia sau alte infecții respiratorii, ischemia miocardică, aritmii sau agravarea funcției renale.78 Ratele de mortalitate în spitale sunt de 3% până la 4%; varsta mai inaintata, tensiunea arteriala sistolica scazuta, sodiul seric scazut si creatinina serica crescuta sunt asociate independent cu un risc de mortalitate mai mare.79 Rata mortalitatii dupa externare la 60-90 de zile si rata de readmisie sunt de 8,6%, respectiv 29,6%; cei mai importanți predictori ai acestor complicații includ vârsta înaintată, greutatea scăzută și tensiunea arterială sistolica, sodiul seric scăzut, creatinina serică crescută și boala pulmonară asociată.80 Prevalența relativă a FE normală și redusă la persoanele cu IC acută este similară cu cele cu IC cronică.81 Mortalitatea după externare la 60-90 de zile.

Un timp (ani)

B Timp (ani)

FIGURA 22-6 Supraviețuirea ajustată în funcție de vârstă după debutul insuficienței cardiace (vârste 65-74 de ani) A, Tendințe temporale în supraviețuirea ajustată în funcție de vârstă după debutul insuficienței cardiace la bărbați. B, Tendințe

temporale în supraviețuirea ajustată în funcție de vârstă după debutul insuficienței cardiace la femeie. (Adaptat de la Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Tendințe pe termen lung în incidența și supraviețuirea cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med 2002;347:1397-1402; și Parikh N, Vasan RS. Epidemiology of heart failure. În Colucci WS, editor, ed. Springer.)

ratele de risc și respitalizare sunt similare în cele două tipuri de IC.81 O tendință recentă încurajatoare este îmbunătățirea conformității cu măsurile de calitate a îngrijirii la persoanele internate cu IC acută, cu îmbunătățirea concomitentă a mortalității și morbidității în spital.82

DIFICULTĂȚI ÎN INTERPRETAREA EVALUĂRILOR CARE abordează EPIDEMIOLOGIA HF

Diagnosticul IC se bazează de obicei pe prezența unei constelații de simptome, semne, anomalii radiografice și/sau de laborator și măsuri obiective ale funcției VS. Ca atare, nu există o schemă de diagnostic universal acceptată și în studiile epidemiologice au fost utilizate mai multe seturi de criterii (cu caracteristici de performanță diferite). amploarea diferențelor epidemiologice atribuibile diferențelor de criterii utilizate pentru diagnosticarea IC este necunoscută. Problemele majore în evaluarea epidemiologiei IC sunt:

Diferențele dintre studiile privind criteriile utilizate pentru diagnosticul IC84

Metode neuniforme de constatare a cazului85

Schimbarea tiparelor de diagnostic clinic în timp: creșterea utilizării imagistice86 și a testelor de laborator (de exemplu, măsurători de peptide natriuretice) în timp

Dificultăți în reconcilierea constatărilor între studiile care abordează tendințele generale versus tendințele specifice cauzei (de exemplu, IC post-IM vs. IC hipertensivă) sau tendințele specifice tipului (IC cu FE normală vs. redusă)

Diferențele în statisticile de morbiditate datorate modelelor de practică clinică legate de spitalizări, modificări ale rambursării și diferențe în codificarea grupurilor legate de diagnostic

Diferențe datorate surselor de informații privind epidemiologia IC: studii longitudinale versus registre versus baze de date clinice

Datele privind tendințele și modelul epidemiologic al IC ar trebui, prin urmare, interpretate cu prudență în lumina acestor avertismente.

DIRECȚII VITORIALE

IC este singura boală cardiovasculară care crește în prevalență și, după cum sa menționat anterior, continuă să fie asociată cu o sarcină foarte mare a morbidității și mortalității. Caracterizarea îmbunătățită a (1) celor cu risc pentru IC, (2) determinanți ai prognosticului nefavorabil la persoanele cu IC stabilită și (3) elucidarea factorilor asociați cu răspunsuri variate la terapie poate ajuta la prevenirea și reducerea mortalității asociate cu IC.

BIOMARKERI PENTRU PREDICȚIA RISCULUI HF

Recent, a existat un interes considerabil în utilizarea biomarkerilor circulanți pentru predicția și stratificarea riscului de IC.87,88 Biomarkerii circulanți ai inflamației, axa renină-angiotensină-aldosteron, activarea neurohormonală, potențialul fibrinolitic și stresul oxidativ au fost raportați toți ca fiind asociați cu remodelarea și/sau riscul de IC, în mod similar T, 9, BNP-9 cardiovascular și cardiac. S-a demonstrat că receptorii de interleukină prezic rezultatele la pacienții cu IC95-97. Cu toate acestea, utilitatea incrementală a acestor markeri în îmbunătățirea predicției riscului este neclară în prezent. Experiențele din eforturile de predicție a riscului de evenimente coronariene sugerează că contribuția biomarkerilor la predicția generală a riscului poate fi mai modestă decât se anticipa.98 Cu toate acestea, biomarkerii pot fi utili în îmbunătățirea stratificării indivizilor considerați a fi expuși unui „risc intermediar” de a dezvolta IC doar pe baza factorilor clinici.99

INVESTIGAREA GENOMICII HF

Secvențierea genomului uman100 și publicarea șablonului HapMap101 ne permit să elucidăm atributele genetice care pot ajuta atât la prezicerea riscului de IC, cât și la prognosticul acestuia. Cel mai comun tip de variație genetică este polimorfismul cu un singur nucleotidă (SNP) și cel recent dezvoltat

tehnica studiului de asociere la nivelul genomului (GWAS) ne poate permite să identificăm predictori genetici în viitorul apropiat. GWAS poate ajuta, de asemenea, la identificarea țintelor moleculare pentru terapie și a predictorilor răspunsului farmacologic, oferind astfel posibilitatea „medicamentului personalizat”. Cu toate acestea, până în prezent, nu a fost publicat niciun GWAS care vizează HF.

ALTE ABORDĂRI MOLECULARE

LA EVALUARE HF

O altă cale de îmbunătățire a descrierii clinice și epidemiologice a IC este utilizarea transcriptomicelor.102 „Transcriptomul” este o descriere completă calitativă și cantitativă a ARN-ului mesager dintr-o celulă. Prin elucidarea programelor specifice de gene exprimate într-un anumit set de condiții, analizele transcriptomice ne permit să identificăm determinanții manifestărilor bolii și interacțiunea dintre factorii genetici și cei de mediu. Ca exemplu, o investigație recentă a identificat un profil de 46 de gene supraexprimate care delimitau pacienții cu IC în cei cu prognostic bun versus prognostic, cu sensibilitate de 74% și specificitate de 90%.103

CONCLUZIE

IC este un sindrom complex cu numeroși factori de risc și determinanți ai rezultatului. S-au făcut progrese semnificative în identificarea factorilor de risc majori și a tiparelor populației de IC și a tendințelor asociate. Tehnologiile mai noi oferă o promisiune suplimentară de clarificare a cursului clinic și epidemiologic al acestei afecțiuni.104 Dezvoltarea definițiilor universal acceptate pentru diagnosticul și clasificarea IC va simplifica și ajuta cercetarea epidemiologică și va ajuta la instituirea inițiativelor de prevenire.

REFERINȚE

Societatea de insuficiență cardiacă din America. (2006). Ghidul de practică cuprinzător al insuficienței cardiace HFSA 2006. J Card Fail, 12, e1-e2.

Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., et al. (2009). Actualizarea statisticilor privind bolile de inimă și accidentul vascular cerebral-2009: un raport de la comitetul de statistică al Asociației Americane de Inimă și al subcomitetului de statistică al accidentelor vasculare cerebrale. Tiraj, 119, e21-e181.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare axată pe 2009 încorporată în ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii grupului de lucru privind ghidurile de practică: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor. Tiraj, 119, e391-e479.

Kenchaiah, S., Narula, J. și Vasan, RS (2004). Factori de risc pentru insuficienta cardiaca. Med Clin North Am, 88, 1145-1172.

Velagaleti, RS, & Vasan, RS (2007). Insuficiența cardiacă în secolul XXI: este o boală coronariană sau o problemă de hipertensiune arterială? Cardiol Clin, 25, 487-495.

Kannel, WB, Ho, K. și Thom, T. (1994). Schimbarea caracteristicilor epidemiologice ale insuficienței cardiace. Br Heart J, 72, S3-S9.

Felker, GM, Thompson, RE, Hare, JM și colab. (2000). Cauzele care stau la baza și supraviețuirea pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie inițial inexplicabilă. N Engl J Med, 342, 1077-1084.

Fox, KF, Cowie, MR, Wood, DA și colab. (2001). Boala coronariană ca cauză a insuficienței cardiace incidente în populație. Eur Heart J, 22, 228-236.

Cowie, MR, Wood, DA, Coats, AJ, și colab. (1999). Incidența și etiologia insuficienței cardiace: un studiu bazat pe populație. Eur Heart J, 20, 421-428.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă la bărbați și femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Velagaleti, RS, Pencina, MJ, Murabito, JM, et al. (2008). Tendințe pe termen lung în incidența insuficienței cardiace după infarctul miocardic. Tiraj, 118, 2057-2062.

Parikh, NI, Gona, P., Larson, MG, et al. (2009). Tendințele pe termen lung ale incidenței infarctului miocardic și ale fatalității în cadrul studiului Framingham al Institutului Național de Inimă, Plămâni și Sânge. Circulation, 119, 1203-1210.

Haider, AW, Larson, MG, Franklin, SS și colab. (2003). Tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică și presiunea pulsului ca predictori ai riscului de insuficiență cardiacă congestivă în studiul de inimă Framingham. Ann Intern Med, 138, 10-16.

Lee, DS, Massaro, JM, Wang, TJ și colab. (2007). Tensiunea arterială antecedentă, indicele de masă corporală și riscul de insuficiență cardiacă incidentă în viața ulterioară. Hipertensiune arterială, 50, 869-876.

Vasan, RS, Massaro, JM, Wilson, PW, et al. (2002). Tensiunea arterială antecedentă și riscul de boli cardiovasculare: studiul Framingham inimii. Circulation, 105, 48-53.

Hajjar, I., & Kotchen, TA (2003). Tendințe în prevalența, conștientizarea, tratamentul și controlul hipertensiunii în Statele Unite, 1988-2000. JAMA, 290, 199-206.

Ingelsson, E., Gona, P., Larson, MG, et al. (2008). Progresia alterată a tensiunii arteriale în comunitate și relația acesteia cu evenimentele clinice. Arch Intern Med, 168, 1450-1457.

Mostred, A., D'Agostino, RB, Silbershatz, H., et al. (1999). Tendințe în prevalența hipertensiunii, a terapiei antihipertensive și a hipertrofiei ventriculare stângi din 1950 până în 1989. N Engl J Med, 340, 1221-1227.

Wang, TJ și Vasan, RS (2005). Epidemiologia hipertensiunii arteriale necontrolate în Statele Unite. Tiraj, 112, 1651-1662.

Ogden, CL, Carroll, MD, Curtin, LR, et al. (2006). Prevalența supraponderală și a obezității în Statele Unite, 1999-2004. JAMA, 295, 1549-1555.

Kenchaiah, S., Evans, JC, Levy, D., și colab. (2002). Obezitatea și riscul de insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 347, 305-313.

Kenchaiah, S., Sesso, HD și Gaziano, JM (2009). Indicele de masă corporală și activitatea fizică intensă și riscul de insuficiență cardiacă în rândul bărbaților. Tiraj, 119, 44-52.

Lauer, MS, Anderson, KM, Kannel, WB și colab. (1991). Impactul obezității asupra masei și geometriei ventriculului stâng. Studiul inimii Framingham. JAMA, 266, 231-236.

Frankel, DS, Vasan, RS, D'Agostino, RB, Sr, et al. (2009). Rezistina, adiponectina și riscul de insuficiență cardiacă studiul Framingham descendenții. J Am Coll Cardiol, 53, 754-762.

Parikh, NI, Pencina, MJ, Wang, TJ, et al. (2007). Tendințe în creștere în incidența supraponderală și a obezității pe parcursul a 5 decenii. Am J Med, 120, 242-250.

Li, C., Ford, ES, McGuire, LC, şi colab. (2007). Tendințe de creștere în circumferința taliei și obezitatea abdominală în rândul adulților din SUA. Obezitatea (Silver Spring), 15, 216-224.

Freedman, DS, Khan, LK, Serdula, MK și colab. (2002). Tendințe și corelații ale obezității de clasa 3 în Statele Unite din 1990 până în 2000. JAMA, 288, 1758-1761.

Gregg, EW, Cheng, YJ, Cadwell, BL și colab. (2005). Tendințele seculare ale factorilor de risc ale bolilor cardiovasculare în funcție de indicele de masă corporală la adulții din SUA. JAMA, 293, 1868-1874.

Rautaharju, PM, Prineas, RJ, Wood, J., et al. (2007). Predictori electrocardiografici ai insuficienței cardiace cu debut nou la bărbați și la femei fără boală coronariană (din studiul ateroscleroza în comunități [ARIC]). Am J Cardiol, 100, 1437-1441.

Dhingra, R., Pencina, MJ, Wang, TJ, et al. (2006). Durata QRS electrocardiografică și riscul de insuficiență cardiacă congestivă: studiul cardiac Framingham. Hipertensiune arterială, 47, 861-867.

Kannel, WB, D'Agostino, RB, Silbershatz, H., și colab. (1999). Profil pentru estimarea riscului de insuficiență cardiacă. Arch Intern Med, 159, 1197-1204.

Bluemke, DA, Kronmal, RA, Lima, JA, et al. (2008). Relația dintre masa și geometria ventriculului stâng cu evenimentele cardiovasculare incidente: studiul MESA (studiu multietnic al aterosclerozei). J Am Coll Cardiol, 52, 2148-2155.

De Simone, G., Gottdiener, JS, Chinali, M., et al. (2008). Masa ventriculară stângă prezice insuficiența cardiacă care nu este legată de infarctul miocardic anterior: studiul de sănătate cardiovasculară. Eur Heart J, 29, 741-747.

Gardin, JM, McClelland, R., Kitzman, D., et al. (2001). Predictori ecocardiografici în modul M ai incidenței de șase până la șapte ani a bolii coronariene, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă congestivă și mortalitate într-o cohortă de vârstnici (studiul de sănătate cardiovasculară). Am J Cardiol, 87, 1051-1057.

Drazner, MH, Rame, JE, Marino, EK, et al. (2004). Creșterea masei ventriculare stângi este un factor de risc pentru dezvoltarea unei fracțiuni de ejecție a ventriculului stâng deprimate în cinci ani: studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 43, 2207-2215.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1997). Dilatația ventriculară stângă și riscul de insuficiență cardiacă congestivă la persoanele fără infarct miocardic. N Engl J Med, 336, 1350-1355.

de Kam, PJ, Nicolosi, GL, Voors, AA, et al. (2002). Predicția dilatației ventriculare stângi la 6 luni după infarct miocardic în raport cu morbiditatea și mortalitatea cardiacă. Aplicarea unui nou model de dilatare la datele GISSI-3. Eur Heart J, 23, 536-542.

Migrino, RQ, Young, JB, Ellis, SG și colab. (1997). Indicele de volum final-sistolic la 90 până la 180 de minute în terapia de reperfuzie pentru infarctul miocardic acut este un predictor puternic al mortalității precoce și tardive. Utilizarea globală a streptokinazei și t-pa pentru arterele coronare ocluse (gusto)-i anchetatori angiografi. Circulation, 96, 116-121.

Wang, TJ, Levy, D., Benjamin, EJ și colab. (2003). Epidemiologia disfuncției sistolice ventriculare stângi „asimptomatice": implicații pentru screening. Ann Intern Med, 138, 907-916.

Owan, TE și Redfield, MM (2005). Epidemiologia insuficienței cardiace diastolice. Prog Cardiovasc Dis, 47, 320-332.

Wang, TJ, Evans, JC, Benjamin, EJ și colab. (2003). Istoria naturală a disfuncției sistolice ventriculare stângi asimptomatice în comunitate. Circulation, 108, 977-982.

Aurigemma, GP, Gottdiener, JS, Shemanski, L., et al. (2001). Valoarea predictivă a funcției sistolice și diastolice pentru insuficiența cardiacă congestivă incidentă la vârstnici: studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 37, 1042-1048.

Fischer, M., Baessler, A., Hense, HW, și colab. (2003). Prevalența disfuncției diastolice ventriculare stângi în comunitate. Rezultatele unui sondaj ecocardiografic Doppler a unui eșantion de populație. Eur Heart J, 24, 320-328.

Redfield, MM, Jacobsen, SJ, Burnett, JC, Jr., și colab. (2003). Povara disfuncției ventriculare sistolice și diastolice în comunitate: aprecierea amplorii epidemiei de insuficiență cardiacă. JAMA, 289, 194-202.

Lee, DS, Wang, TJ și Vasan, RS (2006). Screening pentru remodelarea ventriculară. Curr Heart Fail Rep, 3, 5-13.

Vasan, RS, Benjamin, EJ, Larson, MG, et al. (2002). Peptide natriuretice plasmatice pentru screeningul comunitar pentru hipertrofia ventriculară stângă și disfuncția sistolice: studiul inimii Framingham. JAMA, 288, 1252-1259.

Rovai, D., Morales, MA, Di Bella, G., et al. (2007). Diagnosticul clinic al dilatației și disfuncției ventriculare stângi în era tehnologiei. Eur J Heart Fail, 9, 723-729.

Stevens, SM, Farzaneh-Far, R., Na, B., și colab. (2009). Dezvoltarea unui indice ecocardiografic de stratificare a riscului pentru a prezice insuficiența cardiacă la pacienții cu boală coronariană stabilă: studiul inimii și sufletului. JACC Cardiovasc Imaging, 2, 11-20.

Smith, WM (1985). Epidemiologia insuficienței cardiace congestive. Am J Cardiol, 55 de ani, BABA.

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă: studiul Framingham cardiac. Circulation, 106, 3068-3072.

McCullough, PA, Philbin, EF, Spertus, JA, et al. (2002). Confirmarea unei epidemii de insuficiență cardiacă: constatări din studiul privind utilizarea resurselor în rândul insuficienței cardiace congestive (REACH). J Am Coll Cardiol, 39, 60-69.

Bursi, F., Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2006). Insuficiența cardiacă sistolică și diastolică în comunitate. JAMA, 296, 2209-2216.

Hogg, K., Swedberg, K. și McMurray, J. (2004). Insuficiență cardiacă cu menținerea funcției sistolice a ventriculului stâng; epidemiologie, caracteristici clinice și prognostic. J Am Coll Cardiol, 43, 317-327.

Zile, MR și Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă diastolică: partea I: diagnostic, prognostic și măsurători ale funcției diastolice. Circulation, 105, 1387-1393.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Lee, DS, Gona, P., Vasan, RS, et al. (2009). Relația dintre patogeneza bolii și factorii de risc cu insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție conservată sau redusă: informații din studiul Framingham inimii al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge. Circulation, 119, 3070-3077.

Kannel, WB (2000). Incidența și epidemiologia insuficienței cardiace. Heart Fail Rev, 5, 167-173.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendințele pe termen lung în incidența și supraviețuirea cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

Roger, VL, Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2004). Tendințe în incidența insuficienței cardiace și supraviețuirea într-o populație bazată pe comunitate. JAMA, 292, 344-350.

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă: studiul Framingham cardiac. Circulation, 106, 3068-3072.

Djousse, L., Driver, JA, & Gaziano, JM (2009). Relația dintre factorii modificabili ai stilului de viață și riscul de insuficiență cardiacă pe parcursul vieții. JAMA, 302, 394-400.

O'Connell, JB și Bristow, MR (1994). Impactul economic al insuficienței cardiace în Statele Unite: timpul pentru o abordare diferită. J Heart Lung Transplant, 13, S107-S112.

Jessup, M., & Brozena, S. (2003). Insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 348, 2007-2018.

Liao, L., Jollis, JG, Anstrom, KJ, et al. (2006). Costuri pentru insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție normală vs redusă. Arch Intern Med, 166, 112-118.

Krum, H. și Gilbert, RE (2003). Demografie și tulburări concomitente în insuficiența cardiacă. Lancet, 362, 147-158.

Brown, AM și Cleland, JG (1998). Influența bolii concomitente asupra tiparelor de spitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă externați din spitalele scoțiene în 1995. Eur Heart J, 19, 1063-1069.

Shah, SJ, & Gheorghiade, M. (2008). Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată: tratați acum prin tratarea comorbidităților. JAMA, 300, 431-433.

Ho, KK, Anderson, KM, Kannel, WB și colab. (1993). Supraviețuirea după debutul insuficienței cardiace congestive la subiecții studiului cardiac Framingham. Circulation, 88, 107-115.

Ho, KK, Pinsky, JL, Kannel, WB și colab. (1993). Epidemiologia insuficienței cardiace: studiul Framingham. J Am Coll Cardiol, 22, 6A-13A.

Modificări ale mortalității prin insuficiență cardiacă-Statele Unite, 1980-1995. (1998). MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 47, 633-637.

Ammar, KA, Jacobsen, SJ, Mahoney, DW și colab. (2007). Prevalența și semnificația prognostică a stadiilor insuficienței cardiace: aplicarea criteriilor de stadializare a insuficienței cardiace de la Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană de Inimă în comunitate. Circulaţie, 115, 1563-1570.

Costanzo, MR, Mills, RM și Wynne, J. (2008). Caracteristicile insuficienței cardiace „Stadiul D": informații din modulul longitudinal al Registrului național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE LM). Am Heart J, 155, 339-347.

Nieminen, MS, Bohm, M., Cowie, MR, și colab. (2005). Rezumat executiv al liniilor directoare privind diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute: grupul de lucru pentru insuficiența cardiacă acută al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 26, 384-416.

Fonarow, GC, Adams, KF, Jr., Abraham, WT, et al. (2005). Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficiența cardiacă acută decompensată: clasificarea și analiza arborelui de regresie. JAMA, 293, 572-580.

Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., et al. (2005). Sindroame de insuficiență cardiacă acută: starea actuală și cadrul pentru cercetările viitoare. Circulation, 112, 3958-3968.

Fonarow, GC (2008). Epidemiologie și stratificarea riscului în insuficiența cardiacă acută. Am Heart J, 155, 200-207.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2008). Factori identificați ca determinând internarea în spital pentru insuficiență cardiacă și rezultatele clinice: constatări din OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med, 168, 847-854.

Abraham, WT, Fonarow, GC, Albert, NM, și colab. (2008). Predictori ai mortalității în spital la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă: perspective din programul organizat de inițiere a tratamentului de salvare a vieții la pacienții internați cu insuficiență cardiacă (OPTIMIZE- HF). J Am Coll Cardiol, 52, 347-356.

O'Connor, CM, Abraham, WT, Albert, NM și colab. (2008). Predictori ai mortalității după externare la pacienții internați cu insuficiență cardiacă: o analiză din programul organizat de inițiere a tratamentului de salvare la pacienții internați cu insuficiență cardiacă (OPTIMIZE-HF). Am Heart J, 156, 662-673.

Fonarow, GC, Stough, WG, Abraham, WT și colab. (2007). Caracteristicile, tratamentele și rezultatele pacienților cu funcție sistolică conservată internați pentru insuficiență cardiacă: un raport din registrul OPTIMIZE-HF. J Am Coll Cardiol, 50, 768-777.

Fonarow, GC, Heywood, JT, Heidenreich, PA, și colab. (2007). Tendințe temporale în caracteristicile clinice, tratamente și rezultate pentru spitalizările cu insuficiență cardiacă, 2002 până în 2004: constatări din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 153, 1021-1028.

Di Bari, M., Pozzi, C., Cavallini, MC, et al. (2004). Diagnosticul de insuficiență cardiacă în comunitate. Validarea comparativă a patru seturi de criterii la adulții în vârstă neselectați: studiul ICARe Dicomano. J Am Coll Cardiol, 44, 1601-1608.

Mostred, A., Deckers, JW, Hoes, AW, et al. (1997). Clasificarea insuficienței cardiace în cercetarea bazată pe populație: o evaluare a șase scoruri de insuficiență cardiacă. Eur J Epidemiol, 13, 491-502.

Vasan, RS, Benjamin, EJ, & Levy, D. (1995). Prevalența, caracteristicile clinice și prognosticul insuficienței cardiace diastolice: o perspectivă epidemiologică. J Am Coll Cardiol, 26, 1565-1574.

Lopez-Jimenez, F., Goraya, TY, Hellermann, JP și colab. (2004). Măsurarea fracției de ejecție după infarctul miocardic în populație. Cufăr, 125, 397-403.

Braunwald, E. (2008). Biomarkeri în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 358, 2148-2159.

Lee, DS și Vasan, RS (2005). Markeri noi pentru diagnosticul și prognosticul insuficienței cardiace. Curr Opin Cardiol, 20, 201-210.

Collet, JP, Montalescot, G., Vicaut, E., et al. (2003). Eliberarea acută a inhibitorului-1 activator al plasminogenului în infarctul miocardic cu supradenivelare a segmentului ST prezice mortalitatea. Circulation, 108, 391-394.

Lieb, W., Larson, MG, Benjamin, EJ și colab. (2009). Abordare multimarker pentru a evalua corelațiile rigidității vasculare: studiul inimii Framingham. Tiraj, 119, 37-43.

Vasan, RS, Sullivan, LM, Roubenoff, R., et al. (2003). Markeri inflamatori și risc de insuficiență cardiacă la subiecții vârstnici fără infarct miocardic anterior: studiul Framingham cardiac. Circulation, 107, 1486-1491.

Vasan, RS, Beiser, A., D'Agostino, RB, et al. (2003). Homocisteina plasmatică și riscul de insuficienţă cardiacă congestivă la adulţi fără infarct miocardic anterior. JAMA, 289, 1251-1257.

Velagaleti, RS, Gona, P., Levy, D., et al. (2008). Relații dintre biomarkeri reprezentând căi biologice distincte către geometria ventriculară stângă. Circulation, 118, 2252-2258.

Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D. și colab. (2004). Nivelurile plasmatice de peptide natriuretice și riscul de evenimente cardiovasculare și deces. N Engl J Med, 350, 655-663.

Latini, R., Masson, S., Anand, IS, et al. (2007). Valoarea prognostică a concentrațiilor plasmatice foarte scăzute ale troponinei T la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă. Circulaţie, 116, 1242-1249.

Januzzi, JL, Jr., Peacock, WF, Maisel, AS, și colab. (2007). Măsurarea membrului familiei interleukinei ST2 la pacienții cu dispnee acută: rezultate din studiul PRIDE (pro-brain natriuretic peptide investigation of dyspnee in the urgence service). J Am Coll Cardiol, 50, 607-613.

Horwich, TB, Patel, J., MacLellan, WR, et al. (2003). Troponina I cardiacă este asociată cu disfuncția ventriculară stângă progresivă a hemodinamicii și cu ratele crescute ale mortalității în insuficiența cardiacă avansată. Circulation, 108, 833-838.

Wang, TJ, Gona, P., Larson, MG, et al. (2006). Biomarkeri multipli pentru predicția primelor evenimente cardiovasculare majore și a morții. N Engl J Med, 355, 2631-2639.

Pencina, MJ, D'Agostino, RB, Sr, D'Agostino, RB, Jr., et al. (2008). Evaluarea capacității de predicție adăugată a unui nou marker: de la zona de sub curba ROC până la reclasificare și nu numai. Stat Med, 27, 157-172.

Consorțiul Internațional de Secvențiere a Genomului Uman (2004). Terminarea secvenţei eucromatice a genomului uman. Nature, 431, 931-945.

Consorțiul Internațional HapMap (2003). Proiectul internațional HapMap. Nature, 426, 789-796.

Heidecker, B. și Hare, JM (2007). Utilizarea biomarkerilor transcriptomici pentru medicina personalizată. Insuficiență cardiacă Rev, 12, 1-11.

Heidecker, B., Kasper, EK, Wittstein, IS, și colab. (2008). Biomarkeri transcriptomici pentru evaluarea individuală a riscului în insuficiența cardiacă cu debut nou. Circulation, 118, 238-246.

Vasan, RS (2006). Biomarkeri ai bolilor cardiovasculare: baze moleculare și considerații practice. Circulation, 113, 2335-2362.

CAPITOLUL 23

Insuficiența cardiacă ca o consecință a bolii cardiace ischemice

James D. Flaherty, Robert O. Bonow și Mihai Gheorghiade

În ciuda progreselor semnificative în prevenirea și tratamentul bolilor cardiovasculare în ultimii 30 de ani, statisticile naționale indică faptul că incidența și prevalența insuficienței cardiace (IC) continuă să crească.1 Acest lucru a avut loc într-o perioadă de timp în care ratele de deces din cauza bolii coronariene (CAD) și a accidentelor vasculare cerebrale au scăzut. IC și CAD sunt afecțiuni legate de vârstă (prevalența IC este de 1% între 50 și 59 de ani, dar cu 10% peste vârsta de 75 de ani).2 Supraviețuirea crescută după infarctul miocardic (IM) și progresele în terapiile medicale și cu dispozitive (de exemplu, p-blocantele și defibrilatoarele cardiace implantabile au prevenirea morții subite cardioverter-defibrilatoare). a crescut grupul de pacienţi cu potenţial de a dezvolta IC cronică.3-5

PREVALENŢA BOLII CORONARIANE ÎN INSUFICIENŢA CARDIACA

Numai în acest studiu, două treimi din toți pacienții cărora li s-a efectuat angiografie au avut BC obstructivă (definită ca > 50% stenoză luminală), deși CAD nu a fost considerat factorul cauzal principal în toate cazurile. Într-o analiză recentă a unui mare registru american de IC acută, s-a constatat că ischemia miocardică este principalul factor precipitant pentru spitalizare.35

SEMNIFICAȚIA PROGNOSTICĂ A BOLII CORONARIANE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

Prezența CAD la pacienții cu IC s-a dovedit a fi asociată în mod independent cu un rezultat înrăutățit pe termen lung în numeroase studii.36 Ateroscleroza este o cauză importantă de deces la pacienții cu IC printr-o varietate de mecanisme, inclusiv MSC, insuficiență ventriculară progresivă, IM, insuficiență renală și accident vascular cerebral. La pacienţii cu IC, prognosticul pe termen lung este direct legat de amploarea angiografică şi severitatea

CAD.37-38 Acest lucru a fost demonstrat atât la pacienții cu IC cu disfuncţie sistolică a VS (LVSD) cât şi la cei cu funcţie sistolică păstrată.39

Date recente sugerează că mecanismul MSC poate diferi între IC ischemică și non-ischemică, evenimentele coronariene acute reprezentând cauza majoră a MSC la pacienții cu CAD.40’41 În studiul Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS), 54% dintre pacienții cu IC cronică și BC care au murit subit40 au avut dovezi de autopsie bruscă a unui alt studiu de autopsie40. 180 de pacienți cu cardiomiopatie ischemică cunoscută, infarct miocardic acut a fost responsabili pentru 57% din decese.41 Acest studiu a relevat că, înainte ca datele autopsiei să fie disponibile, multe decese cauzate de infarct miocardic acut la pacienții cu IC au fost clasificate greșit ca fiind datorate IC progresivă sau aritmii. Într-un alt studiu al pacienților cu IC și LVSD, 25% din spitalizările repetate au fost atribuite SCA.42 Cu toate acestea, aproximativ 10% dintre pacienții cu antecedente de IC care au fost internați ulterior pentru SCA au fost clasificați inițial ca având o cauză neischemică. Aceste constatări subliniază și mai mult importanța evaluării cu precizie a prezenței CAD la pacienții cu IC.

FIGURA 23-1 Boala coronariană (CAD) contribuie la disfuncția ventriculului stâng (LV) nu numai în timpul unei injurii inițiale (de exemplu, infarctul miocardic), ci și pe parcursul progresiei acesteia. În plus, progresia insuficienței cardiace cronice este asociată cu remodelarea ventriculară, activarea neurohormonilor și modificările hemodinamice.

FIZIOPAtologia INSUFICIENȚEI CARDIACĂ ACUȚĂ LA PACIENȚII CU CAD

Boala coronariană de bază

Pacienții internați cu IC acută diferă de pacienții cu IC cronică ambulatorie în ceea ce privește prognosticul și managementul precoce.43 Pacienții cu BC care dezvoltă IC acută fac acest lucru fie cu SCA, fie cu o prezentare non-SCA. Deși majoritatea acestor pacienți nu au SCA, există o suprapunere considerabilă în aceste două prezentări în ceea ce privește caracteristicile clinice (Tabelul 23-2, A) și potențialele terapii (Tabelul 23-2, B). Cu toate acestea, abordarea pacientului cu SCA a devenit mai standardizată în ghidurile de practică clinică, comparativ cu pacientul cu IC acută cu o prezentare non-SCA. Leziunea miocardică este frecventă la ambele, dar la pacienții cu SCA este de obicei cauza principală a IC, în timp ce la pacienții fără SCA leziunea miocardică poate fi rezultatul agravării IC. La acesti din urma pacienti, nivelurile de troponina cardiaca sunt frecvent crescute la pacientii cu IC acuta, reprezentand leziuni miocardice. Aceste valori de obicei nu ating valorile de prag stabilite pentru SCA, dar sunt în continuare asociate cu rezultate mai proaste.44-49

Leziunea miocardică de nivel scăzut la pacienții cu IC acută și BC subiacentă poate fi rezultatul unor anomalii hemodinamice și neurohormonale marcate care sunt frecvent prezente în IC acută, dar mai puțin probabil să fie prezente în IC cronică ambulatorie. În IC acută, o presiune diastolică ridicată a VS poate duce la ischemie subendocardică. Activarea neurohormală excesivă poate exacerba ischemia prin creșterea contractilității cardiace și reducerea perfuziei coronariene din cauza disfuncției endoteliale. În plus, pacienții cu insuficiență cardiacă acută și CAD au adesea un miocard în hibernare sau uluit.50 Împreună, toți acești factori pot duce la leziuni miocardice.52

Pacienții cu insuficiență arterială acută și tensiune arterială scăzută au o mortalitate mult mai mare în comparație cu pacienții care sunt normotensivi sau hipertensivi la momentul internării.51 and 52. Tensiunea arterială sistemică scăzută combinată cu presiunea diastolică VS crescută reduce perfuzia coronariană, iar în acest cadru, autoreglarea dintre presiunea de perfuzie a arterei coronare și la pacienții cu tonu coronarian vasoactiv sau obstructiv poate fi afectată. Acest lucru poate contribui la leziuni miocardice (după cum se reflectă prin creșterea enzimelor cardiace) și la rezultate mai proaste. Acest lucru poate ajuta la explicarea de ce pacienții cu IC acută și CAD subiacentă au un rezultat mai rău decât cei fără BC și au rezultate îmbunătățite dacă au antecedente de revascularizare miocardică.48-53.

Sindroame coronariene acute

Aproximativ 10% până la 20% dintre pacienții cu SCA au IC acută concomitentă și aproximativ 10% dintre pacienții cu SCA dezvoltă IC în spital.54-59 În EuroHeart Survey II pe IC, 42% din toate cazurile de IC de novo au fost cauzate de SCA. Pacienții cu SCA cu IC, dar fără supradenivelare a segmentului ST au și o creștere semnificativă a enzimei cardiace, dar un grad mai mic de leziune.47 Riscul pe termen scurt de rezultate adverse la pacienții cu SCA cu IC este direct proporțional cu nivelul de creștere a troponinei.61 Majoritatea acestor pacienți nu au antecedente de IC sau LVSD.54-56.

Pacienții cu SCA complicat de IC au rate ale mortalității pe termen scurt și lung crescute în comparație cu pacienții cu SCA fără IC.54-56-61-69 Pacienții cu SCA care dezvoltă IC după prezentarea inițială au rate de mortalitate și mai mari.55,59 Prognosticul SCA complicat de IC este direct legat de pacienții cu SCA din clasa Killip,595 și clasa I57,59, Comp. SCA din clasa II sau III Killip IC au de patru ori mai multe șanse de a muri în spital.56,59 Riscul crește de până la zece ori pentru pacienții cu șoc cardiogen (clasa IV Killip). Dintre pacienții cu SCA care se recuperează după IC tranzitorie, majoritatea dezvoltă IC recurentă.6

FIZIOLOGIA INSUFICIENȚEI CARDIACĂ CRONICE LA PACIENȚI CU CAD ȘI FRACTȚIE DE EJECȚIE REDUSĂ

IC în cadrul CAD este o afecțiune eterogenă cu mai mulți factori posibili care contribuie la manifestările clinice ale IC și LVSD și/sau disfuncție diastolică. În primul rând, sechelele MI, cu pierderea miocitelor funcționale, dezvoltarea fibrozei miocardice și remodelarea ulterioară a VS, au ca rezultat dilatarea camerei și activarea neurohormonală care duc la

deteriorarea progresivă a miocardului viabil rămas. terapie cu inhibitori (ACE), agenți de blocare ^ și revascularizare miocardică.71-74 În al doilea rând, majoritatea pacienților care supraviețuiesc IM au semnificativ

S-a demonstrat că boala coronariană este prezentă la aproape 65% dintre pacienți.

TABELUL 23—2A Caracteristicile pacienților cu AHFS și CAD

Versus Pacienții cu SCA complicat de IC

ACS complicat

sau respitalizare

*De obicei la nivel scăzut altitudine.

^În perioada de spitalizare index.

SCA, Sindrom coronarian acut; AHFS, sindrom de insuficiență cardiacă acută; BNP, peptidă natriuretică de tip B; CAD, boala coronariană; IC, insuficienta cardiaca'

CH 23

boala aterosclerotică în arterele coronare, altele decât artera asociată infarctului.75 Astfel, suprapus ventriculului stâng cu miocard lezat ireversibil, există adesea un grad considerabil de miocard periclitat deservit de o arteră coronară stenotică fie în zona de infarct, fie îndepărtată de țesutul infarct. Acest lucru poate duce la ischemie/hibernare miocardică, contribuind la disfuncția VS și riscul de infarct miocardic recurent care să producă o deteriorare suplimentară a funcției VS sau SCD. În cele din urmă, disfuncția endotelială, o trăsătură caracteristică a CAD aterosclerotică, poate contribui, de asemenea, în mod important și independent la progresia disfuncției VS (Figura 23-2).76

Remodelare ventriculară stângă (vezi și capitolul 15)

Potrivit lui St. John Sutton și Sharpe, remodelarea VS este procesul prin care dimensiunea, forma și funcția ventriculului stâng sunt modificate ca răspuns la leziuni sau supraîncărcări acute și cronice, un proces care este reglat de factori mecanici, neurohormonali și genetici (Figura 23-3).70

*Dacă există miocard în pericol (ischemie sau viabilitate).

(Din Flaherty JD, Bax JJ, De Luca L, et al. Sindroame de insuficiență cardiacă acută la pacienții cu boală coronariană: evaluare și tratament precoce. J Am Coll Cardiol 2009;53:254-263.)

ACE-I, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; LVSD, disfuncție sistolică a ventriculului stâng.

pierderea celulelor miocardice după infarct miocardic acut are ca rezultat o creștere bruscă a condițiilor de încărcare care induce un model unic de remodelare care implică zona de infarct, zona de margine a infarctului și miocardul îndepărtat neinfarct.70 Necroza miocitelor inițiază un proces de modificări reparatorii, care

constau în dilatare, hipertrofie și formare de cicatrice de colagen. Acest proces continuă de obicei în faza cronică până când inima, întărită de cicatricile de colagen, compensează forțele de dilatare. Alți factori pot influența acest proces, inclusiv localizarea și transmuralitatea infarctului, amploarea asomării miocardice dincolo de infarctul inițial, permeabilitatea arterei legate de infarct și factorii trofici locali.70 Trei componente participă la acest proces: miocitele, matricea extracelulară și microcirculația. Remodelarea postinfarct a fost împărțită în mod arbitrar într-o fază precoce (în decurs de 72 de ore) și o fază târzie (dincolo de 72 de ore). La pacienții cu IM transmural, faza precoce implică extinderea infarctului, cu subțiere și bombare care poate duce la ruptură ventriculară, anevrism, insuficiență mitrală și tahiaritmii ventriculare. Remodelarea tardivă implică ventriculul stâng la nivel global și este asociată morfologic cu dilatarea, hipertrofia și hipertrofia miocitelor (vezi Figura 23-3).70 Toate aceste procese pot contribui la

deteriorarea funcției contractile. În rezumat, remodelarea VS constă în subțierea și dilatarea ventriculară în zona de infarct, hipertrofia miocitelor în zonele non-infarctate, fibroză și activarea neurohormonilor. Aceste procese au un impact asupra biologiei componentelor miocitelor cardiace și non-miocitelor ale miocardului și contribuie independent la progresia IC.77

Ischemia miocardică

În condiții bazale, episoadele de ischemie miocardică reversibilă cauzate de o stenoză severă a arterei coronare suprapuse ventriculului stâng cu funcție sistolica deprimată pot produce agravarea tranzitorie a funcției VS. Acest lucru exacerbează dispneea la efort și oboseală. La mulți pacienți, aceste simptome de IC, stimulate de efort, reprezintă un echivalent anginos care poate apărea în absența durerii toracice.

Disfuncția tranzitorie a VS poate agrava simptomele în timpul stresului sau ischemiei spontane la pacienții cu BC și IC. Ischemia poate produce, de asemenea, o creștere rapidă și masivă a concentrației tuturor celor trei catecolamine endogene (norepinefrină, epinefrină, dopamină) în lichidul interstițial miocardic, care este mediată de inhibarea mecanismelor de recaptare neuronală.78 Concentrația mare de catecolamine miocardice poate avea un efect dăunător asupra miocitelor cardiace.

Ischemia poate duce, de asemenea, la apoptoza miocitelor, care poate duce la progresia disfuncției VS fără un eveniment ischemic clar.82 Această situație indică, de asemenea, că ischemia dintr-o stenoză cronică poate produce o pierdere substanțială a miocitelor în absența necrozei sau fibrozei semnificative. Ischemia poate provoca, de asemenea, o creștere a producției de endotelină care poate avea un efect negativ asupra funcției VS.83 Intervențiile medicale și chirurgicale agresive menite să amelioreze ischemia par să aibă un impact substanțial asupra limitării apoptozei.

Hibernare/Uimire (vezi și capitolul 36)

Episoadele de ischemie miocardică tranzitorie pot determina LVSD prelungită care persistă după ce insulta ischemică în sine s-a rezolvat. Acest proces este denumit asomare, care este similar cu asomarea miocardică mai severă și prelungită care rezultă din ocluzia coronariană și reperfuzie (Figura 23-4, A).84 Episoadele recurente de ischemie miocardică care produc asomarea miocardică repetitivă pot contribui la disfuncția generală a VS și simptomele IC.

Un alt mecanism important pentru disfuncția sistolică cu efecte aditive asupra performanței VS este hibernarea miocardică. Odată considerat un proces în care contracția miocardică este reglată în jos ca răspuns la reducerea cronică a aportului de sânge miocardic85-87, dovezile actuale susțin ipoteza că disfuncția contractilă persistentă la pacienții cu CAD cronică reprezintă un proces de dezasamblare programată a elementelor contractile în urma episoadelor repetate de ischemie reversibilă (Figura 283-492, mai degrabă mecanism

„aprotector"). hibernarea reprezintă un proces dezavantajos care, lăsat necorectat, poate duce la apoptoză și pierderea miocitelor, fibroză de înlocuire, modificări graduale și reciproce ale densității receptorilor a- și p-adrenergici, LVSD progresivă și riscul de aritmii ventriculare (Figura 23-5). Acest proces poate afecta un număr substanţial de pacienţi cu IC. Dintre pacienţii cu IC, CAD și LVSD, aproximativ 50% au dovezi de miocard viabil, dar disfuncţional.93-95

Diagnostic

Hibernarea miocardului trebuie suspectată la toţi pacienţii cu CAD și disfuncţie cronică VS de orice grad, regional și global.95 Până la 50% dintre pacienţii cu CAD și disfuncţie cronică VS au zone semnificative de miocard disfuncţional, dar viabil. integritatea membranei în regiunea miocardului disfuncţional.74-97-100 Perfuzia intactă, integritatea membranei celulare și mitocondriile intacte pot fi evaluate cu tomografie cu emisie de foton unic folosind urme marcate cu taliu-201 și/sau tehneţiu-99m. Metabolismul conservat al glucozei poate fi

evaluat prin tomografie cu emisie de pozitroni folosind F18-fluoro-deoxiglucoză. Rezerva contractila poate fi demascata prin perfuzia de dobutamina in doze mici in timpul ecocardiografiei. Utilizarea acestor tehnici a fost asociată cu o supravieţuire îmbunătăţită la pacienţii cu IC cronică și viabilitate semnificativă care au suferit revascularizare miocardică.97-101.

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă este, de asemenea, o tehnică consacrată pentru evaluarea viabilităţii miocardice și a potenţialului de recuperare a funcţiei VS.102-104 RMN-ul cu cine de repaus poate fi utilizat pentru a evalua grosimea peretelui telediastolic al VS. O grosime a peretelui diastolic mai mică de 5 până la 6 mm este un marker al IM transmural și exclude practic prezenţa miocardului viabil. În miocardul disfuncţional cu grosimea peretelui diastolic păstrat (6 mm), detectarea rezervei contractile în timpul perfuziei cu dobutamină în doze mici confirmă prezenţa miocardului viabil. Agenţii de contrast pe bază de gadoliniu au fost

folosit pentru a detecta miocardul neviabil deoarece acești agenţi se acumulează selectiv în zonele de ţesut cicatricial.102-103 Trebuie remarcat faptul că această tehnică este extrem de sensibilă la detectarea ţesutului cicatricial (cu rezoluţie spaţială foarte mare), dar absenţa ţesutului cicatricial nu permite discriminarea între ţesutul normal și miocardul hibernat sau uluit.

Implicaţii clinice

Prezenţa miocardului viabil, dar disfuncţional poate fi utilizată pentru a prezice un răspuns favorabil la revascularizarea miocardică și terapia farmacologică.101-105-100 Restabilirea fluxului sanguin cu revascularizare sau tratamentul cu agenţi care îmbunătăţesc funcţia endotelială și fluxul sanguin, cum ar fi statine și p-blocante, pot îmbunătăţi zona de contractilitate, cum ar fi agenţii de hibernare, în contrast, 1081. dobutamina și milrinona, în special la doze mari, pot precipita necroza miocardică și sunt asociate cu rezultate mai

proaste pe termen lung la pacienții cu CAD și IC.109-112 Hibernarea miocardului este asociată cu modificări globale ale volumului și formei VS, nu doar afectarea segmentelor subperfuzate.

Disfuncție endotelială (vezi capitolul 17)

Datele disponibile sugerează că endoteliul coronarian joacă un rol important nu numai în controlul fluxului sanguin și al permeabilității vasculare, ci și în modularea fiziologică a structurii și funcției miocardice.114 Astfel, disfuncția endotelială, o componentă inerentă a fiziopatologiei CAD aterosclerotice, poate afecta direct funcția ventriculară.

Potrivit lui Bell și asociații,110 endoteliul coronarian are numeroase roluri fiziologice, inclusiv:

Reglarea tonusului vascular prin eliberarea de mediatori cum ar fi oxidul nitric (NO), prostaciclina și endotelina

Menținerea unei bariere permeabile pentru a asigura schimbul și transportul activ al substanțelor în peretele arterei

Sinteza și secreția de citokine și factori de creștere

Alterări ale lipoproteinelor în peretele arterial

Asigurarea unei suprafețe nontrombogene și a unei suprafețe de neaderență pentru leucocite

Menținerea proteoglicanilor de colagen din membrana bazală117

Vasodilatatoare endoteliale

Eliberarea endotelială de NO relaxează celulele musculare netede vasculare în asociere cu activarea guanil-ciclazei și niveluri crescute de glucoză monofosfat ciclic. NO este cel mai puternic vasodilatator endogen și este responsabil pentru menținerea tonusului vasovascular. NO inhibă, de asemenea, proliferarea și migrarea celulelor musculare netede, aderența leucocitelor și agregarea trombocitelor.118,119.

Vasoconstrictoare endoteliale

Principalele substanțe vasoconstrictoare derivate din endotelină includ angiotensina-II și endotelina. Angiotensina-II este un vasoconstrictor puternic care exercită, de asemenea, o varietate de efecte asupra structurii și funcției vasculare.120 Studiile asupra angiotensinei II indică implicarea sistemului renină-angiotensină în

multe aspecte ale homeostaziei vasculare. Angiotensina II mărește producția de inhibitor al activatorului de plasminogen de tip 1, principalul inhibitor endogen al activatorului de plasminogen tisular și promovează creșterea vasculară, pe lângă stimularea producției de alți factori de creștere.121 Angiotensina II îmbunătățește, de asemenea, agregarea trombocitelor, sensibilizează trombocitele la efectele directe ale agoniştilor plachetari. vasoconstrictor endogen puternic identificat și promovează proliferarea celulelor musculare netede și secreția matricei extracelulare, care contribuie la formarea plăcii aterosclerotice.123

Funcția endotelială dezordonată la pacienții cu CAD stimulează vasoconstricția, migrarea și proliferarea mușchilor netezi, depunerea crescută de lipide în peretele vasului și, posibil, tromboza coronariană. Acest lucru promovează ischemia miocardică, care poate contribui în continuare direct sau indirect la progresia disfuncției VS.115-124-120 Eliberarea endotelinei este crescută și în cazul miocardului insuficienți.127 Angiotensina II contribuie la eliberarea endotelinei și degradarea excesivă a oxidului nitric.125. miocardului și endoteliul coronarian care potențează progresia atât a CAD, cât și a disfuncției VS.

Proprietățile endoteliului normal servesc la relaxarea tonusului vascular și la inhibarea creșterii mușchilor netezi, agregarea trombocitelor și aderența leucocitelor. Multe medicamente care reduc mortalitatea și reinfarctul la pacienții cu CAD au potențialul de a îmbunătăți funcția endotelială, inclusiv agenți de scădere a lipidelor, inhibitori ai ECA, p-blocante neselective și aspirina. ischemie.132-138 O îmbunătățire a perfuziei tisulare este un obiectiv important la pacienții cu IC atât în ceea ce privește circulația periferică cât și cea coronariană.

În rezumat, disfuncția endotelială poate reduce și mai mult fluxul sanguin, poate promova progresia aterosclerozei coronariene și poate avea efecte negative directe asupra celulelor miocardice și a interstițiului.139,140.

Manifestări clinice

Reinfarct. Pacienții cu IC și BC prezintă un risc crescut de reinfarct. O analiză a studiului SOLVD a constatat că pacienții care au prezentat infarct miocardic au avut o rată de aproximativ două ori mai mare de spitalizare pentru IC și o creștere de aproximativ de patru ori a decesului în comparație cu pacienții care nu au prezentat infarct miocardic141. infarctul sau reinfarctul este relativ scăzut, cu o rată a infarctului miocardic letal de 3%.143 Cu toate acestea, într-un studiu, mai mult de jumătate dintre pacienții cu IC și BC care au murit subit au avut dovezi de autopsie ale unui eveniment ischemic acut (de exemplu, cheag coronarian, infarct recent),40 sugerând că numărul de pacienți cu ruptură a plăcii nu este luat în considerare în studiile clinice.

Moarte subită cardiacă. Riscul de MSC după IM a scăzut semnificativ în ultimii ani.144 Cu toate acestea, apariția IC post-IM este asociată cu un risc semnificativ crescut de MSC.144 În mai multe studii clinice cu IC, MSC a reprezentat 20% până la 00% din

decese, în funcție de severitatea IC XL. (MERIT-HF), 04% dintre pacienții din clasa II NYHA care au decedat ulterior aveau MSC, comparativ cu 59% dintre pacienții din clasa III și 33% dintre pacienții din clasa IV.140 Mai mulți factori au fost implicați în rata mare de MSC la pacienții cu IC. Acestea includ ischemia subendocardică, hipertrofia ventriculară, întinderea miocitelor, un tonus simpatic ridicat, răspuns anormal al baroreceptorilor.

scăderea pragului pentru o aritmie malignă, depleție de potasiu și magneziu și embolii de artere coronare din trombi atriali sau VS.145 Cu toate acestea, CAD contribuie probabil direct la MSC.145 Pacienții cu BC și IC sistolice au inimi dilatate, regiuni mari de cicatrice miocardică și epinocardie coronariană steardă obstructivă. CAD și consecințele sale structurale majore (de exemplu, ruperea plăcii, tromboza și infarctul) constituie cea mai comună bază structurală a SCD 147,148.

Uretsky și colab. au raportat importanța relativă a unui eveniment coronarian acut ca declanșator al MSC la pacienții cu insuficiență cardiacă care au fost studiați în studiul ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival), care a inclus 3104 pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică moderată până la severă40. O autopsie a fost efectuată la doar 188 de pacienți, iar datele post-mortem au fost disponibile la doar 171 de pacienți (12,4% din totalul pacienților decedați). Pacienții care au murit în acest studiu au fost mai în vârstă și au avut atât mai multe simptome, cât și o prevalență mai mare a CAD decât pacienții supraviețuitori. Pacienții care au murit și nu au fost supuși autopsiei au fost similari cu cei care au murit și au fost supuși autopsiei. Rezultatele coronariene acute au fost observate la 54% dintre pacienții cu BC semnificativ care au murit brusc (Figura 23-0). Studiul ATLAS a fost primul care a demonstrat că evenimentele coronariene recente sunt frecvent nerecunoscute la pacienții cu simptome de IC moderate până la avansate care mor brusc, în special la pacienții cu CAD.

Alte studii au documentat o frecvență mare a rupturii plăcii sau a trombozei coronariene la pacienții cu BC care au suferit MSC.147,149 Cu toate acestea, trebuie remarcat că aceste studii au raportat o incidență mult mai mare a rupturii plăcii, variind de la 57% la 81%, decât studiul de autopsie ATLAS40,147,149. 21% până la 41%, ceea ce a fost similar cu studiul ATLAS.40 Deoarece rezultatele autopsiei raportate în ATLAS s-au bazat pe examinări clinice de rutină, este puțin probabil ca examinările să implice gradul de detaliu necesar pentru a observa ruperea plăcii și trombi mici. Prin urmare, este posibil ca rata evenimentelor coronariene acute să fi fost chiar mai mare decât cea raportată. Acest studiu subliniază importanța strategiilor de prevenire și tratare a evenimentelor coronariene acute pentru a preveni cu succes MSC la pacienții cu IC. De exemplu, în studiul ATLAS, două treimi dintre pacienți aveau CAD, dar doar 40% din acest grup lua aspirina.40

362 Dintre pacienții cu IC care primesc un ICD pentru prevenirea primară a MSC, cei care primesc șocuri au un risc I de deces pe termen scurt semnificativ crescut în comparație cu cei care nu primesc șocuri. Acest risc poate fi mult mai mare la pacienții cu CAD.150-151 O analiză recentă a studiului Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) CH 23 a dezvăluit că pacienții cu IC din cauza BC care au

primit un șoc ICD adecvat au avut un risc de mortalitate de trei ori mai mare comparativ cu pacienții cu IC și o cauză nonischemică care au primit un șoc ICD adecvat. Acest lucru sugerează că printre pacienții cu IC, cei cu CAD pot dezvolta modificări fundamentale în substratul aritmic de bază care îi predispune la MSC.

BOALA CORONARĂ ȘI INSUFICIENȚA CARDIACA DIASTOLĂ

Marea majoritate a studiilor IC efectuate în ultimii 30 de ani au studiat pacienții cu LVSD. Cu toate acestea, IC cu funcție sistolică relativ conservată este prezentă la aproximativ jumătate din toți pacienții spitalizați cu IC.152-159 Dintre pacienții cu IC și funcție sistolica păstrată, aproximativ 60% au documentat CAD.156 În ultimele două decenii, proporția relativă a pacienților cu IC și funcție sistolica păstrată a crescut constant față de cei cu IC și păstrat 153. funcția sistolică tind să fie mai veche decât cei cu IC și LVSD. Astfel, creșterea relativă a acestei categorii de IC reflectă îmbătrânirea populației. Această creștere a corespuns, de asemenea, cu rate crescute de CAD, hipertensiune arterială, diabet și fibrilație atrială la această populație. În rândul pacienților spitalizați cu IC, riscul de deces precoce și pe termen lung este similar pentru pacienții cu funcție sistolica conservată și LVSD.

Când funcția sistolică este păstrată, se presupune că majoritatea acestor pacienți prezintă semne și simptome de IC pe baza funcției diastolice anormale ale VS.162 O varietate de factori predispun la anomalii în comportamentul funcțional diastolic al ventriculului stâng și duc la creșterea presiunii de umplere, debitul anterior afectat sau ambele, în ciuda faptului că funcția sistolica este normală. Congestia pulmonară poate fi cauzată de episoade reversibile de ischemie, care afectează relaxarea VS și afectează presiunea de umplere a VS.164

Prognosticul la pacienții cu IC și funcție sistolică păstrată în prezența BC poate fi direct legat de sarcina angiografică a BC. O'Connor și colab. au demonstrat că pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică conservată au o supraviețuire mai proastă la 5 ani dacă au CAD principal sau cu 3 vase rămase față de cei cu CAD cu 1 până la 2 vase.42 În mod similar, conform registrului Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS), rata de supraviețuire la 6 ani a pacienților cu IC nu a fost normală și rata de supraviețuire de 6 ani a pacienților cu IC nu a fost normală92. CAD, 83% la pacienții cu CAD cu 1 sau 2 vase și 68% la pacienții cu boală a 3 vase.165

Este nevoie de reevaluare dacă funcția sistolica este cu adevărat normală în momentul în care simptomele IC sunt prezente la pacienții diagnosticați cu IC și funcție sistolica „normală”. Majoritatea studiilor asupra acestui sindrom nu au raportat momentul evaluării care demonstrează funcția sistolica normală în raport cu episoadele de IC în sine.166 În alte studii, evaluarea a fost efectuată la câteva zile până la săptămâni după episod.167 Ischemia tranzitorie poate provoca disfuncție sistolică regională, care la mulți pacienți a fost suficient de severă și de extinsă pentru a determina o reducere globală scurtă dar profundă a funcției LV167. modificări ale funcției sistolice regionale și globale stau la baza ventriculografiei cu radionuclizi de efort și ecocardiografiei la efort ca teste de diagnostic pentru ischemia miocardică datorată CAD. Este posibil ca mulți pacienți cu funcție sistolică aparent normală

și IC cauzată de CAD să nu aibă disfuncție diastolică izolată, ci în schimb să aibă disfuncție sistolică și diastolică tranzitorie în momentul în care ischemia miocardică induce simptome de IC.

DIABETUL, INSUFICIENȚA CARDIACA ȘI CAD (vezi și Capitolul 24)

În ceea ce privește riscul cardiovascular, un diagnostic de diabet zaharat este comparabil cu un diagnostic de CAD.168,169 Prevalența CAD documentată la pacienții diabetici s-a dovedit a fi de până la 55%, comparativ cu 2% până la 4% pentru populația generală. diabet: 23% în studiul CONSENSUS, 25% în SOLVD, 20% în V-HeFT, 20% în ATLAS, 27% în RESOLVD, 42% în registrul OPTIMIZE-HF și 44% în registrul ADHERE.9,11,40,171. HF.175-177 În Framingham Heart Study, riscul relativ de a dezvolta IC la pacienții diabetici a fost de 3,8 pentru bărbați și, respectiv, 5,5 pentru femei, în comparație cu pacienții non-diabetici.177 Riscul de a dezvolta IC la pacienții diabetici a fost direct legat de controlul glicemic. nivelul hemoglobinei, riscul de IC a crescut cu 12%.179

Prezența diabetului la pacienții cu IC este asociată cu rate de mortalitate substanțial mai mari.180-189 Mai multe studii sugerează că riscul crescut la pacienții diabetici cu IC comparativ cu pacienții nediabetici cu IC este limitat la indivizii cu BC concomitent. rezistența, dislipidemia, inflamația și tromboza, contribuie la dezvoltarea hipertensiunii arteriale, a disfuncției celulelor endoteliale, a aterogenezei accelerate și a trombozei coronariene. remodelare.190.192-194

Diabetul contribuie direct la IC la pacienții cu IC, disfuncție diastolică sau ambele.195,196. Mortalitatea crescută la pacienții cu IC în prezența diabetului a fost observată la pacienții fie cu SBVI, fie cu funcție sistolică menținută.182 Disfuncția ventriculară la pacienții cu IC și diabet a fost denumită „complexul diabetic” și rezultatul interactiv al cardiomiopatiei simpatice. sistemul nervos și sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), niveluri crescute de citokine în circulație, modificări ale variabilității ritmului cardiac și creșterea stresului oxidativ.197 Hiperglicemia cronică duce la glicarea colagenului și la niveluri serice crescute ale produselor finale de glicație avansată, ceea ce are ca rezultat creșterea rigidității miocardice. atrofie, fibroză interstițială, creșterea materialului pozitiv al acidului periodic Schiff (PAS), microangiopatie intramiocardică și epuizarea catecolaminelor miocardice.199 La pacienții diabetici cu IC și LVSD predomină fibroza miocardică și depunerea produselor finale de glicație avansată, în timp ce la cei cu IC și funcție conservată, tensiunea cardiacă crescută este mai importantă.

Opțiuni terapeutice

Recunoașterea faptului că progresia CAD poate contribui în mod important la progresia IC, la cel puțin un subgrup de pacienți, schimbă atenția de la managementul medical conceput exclusiv

pentru a reduce activarea neurohormonală și a atenua simptomele congestive la o strategie concepută pentru a folosi măsuri agresive de prevenire secundară. Aceste eforturi de a încetini progresia CAD includ atenția pentru reducerea riscului de evenimente coronariene

acute prin stabilizarea plăcii, reducerea ischemiei și îmbunătățirea funcției endoteliale. Este de remarcat faptul că clasele de medicamente care au demonstrat în mod concludent că îmbunătățesc supraviețuirea la inhibitorii HF-ACE, blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), p-blocantele și antagoniștii aldosteronului se adresează acelor factori. Efectele benefice ale acestor medicamente pot fi legate atât de efectele lor de protecție vasculară cât și de efectele lor de blocare neurohormonală. Pacienții spitalizați cu IC sunt adesea subtratați pentru CAD. De exemplu, pacienții cu SCA cu IC acută sunt mai puțin susceptibili de a primi agenți antiplachetari, p-blocante, inhibitori ECA sau statine decât pacienții cu SCA fără IC.42-45-40-51-158 În plus față de terapia farmacologică, revascularizarea miocardică, terapia chirurgicală și terapia cu dispozitive cardiace pot juca un rol important în tratamentul CAD în tratamentul IC în tratamentul CAD.

Managementul Imediat al Pacientului Spitalizat

Managementul imediat al IC acută are loc de obicei în departamentul de urgență.200 Există o suprapunere considerabilă în prezentarea și managementul pacienților cu IC acută cu CAD și SCA versus BC și non-SCA (Tabelele 23-2, A și 23-2, B). La pacienții cu CAD subiacentă care nu sunt hipotensivi, nitrații pot asigura o reducere rapidă a ischemiei miocardice și pot îmbunătăți perfuzia coronariană. La pacienții cu edem pulmonar sever, combinația de nitrați în doze mari și diuretice în doze mici (față de nitrați în doze mici și diuretice în doze mari) a condus la scăderea semnificativă a ratelor de ventilație mecanică și MI.201 A fost propus un regim pentru IC acută constând în doze mai mici de diuretice ca metodă de conservare a funcției renale. Într-un registru mare de IC acută, utilizarea nitroglicerinei sau a nesiritidei intravenoase a fost asociată cu o mortalitate în spital mai scăzută în comparație cu tratamentul cu dobutamina sau milrinonă.202 Cu toate acestea, în comparație cu nesiritida intravenoasă la pacienții cu IC acută, dintre care mai mult de 00% aveau boala coronariană documentată, administrarea intravenoasă a nitroglicerinei a fost asociată cu o tendință de deteriorare mai mică a mortalității renale. 30 de zile.203-204

Inotropii pot fi deosebit de nocivi atunci când sunt utilizați la pacienții cu IC cu CAD. Experimental, utilizarea dobutaminei într-un model de IC cu miocard hibernant a condus la creșterea necrozei miocardice.205 Pacienții spitalizați cu IC cu creșterea troponinei au o mortalitate în spital semnificativ mai mare atunci când sunt utilizați inotropi. Inhibitorul fosfodiesterazei milrinona la pacienții cu CAD a fost asociat cu o mortalitate crescută după externare comparativ cu un placebo.111 În general, o scădere a perfuziei coronariene ca urmare a scăderii tensiunii arteriale și/sau a creșterii frecvenței cardiace rezultată din inotropii cu proprietăți vasodilatatoare sau inotropii utilizați în asociere cu vasodilatatorii, poate fi deosebit de afectat la pacienții cu CAD.

Terapii pe termen lung pentru pacientul cu insuficiență cardiacă cu CAD

Modulatori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron. RAAS reglează echilibrul de sodiu, volumul fluidului și tensiunea arterială, ceea ce are un impact profund asupra IC și CAD (vezi și capitolul 45).207 Utilizarea inhibitorilor ECA sau ARA este puternic indicată la pacienții cu IC cu LVSD și este, de asemenea, indicată pentru

prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare la toți pacienții cu CAD208-210.

Disfuncția endotelială joacă un rol fundamental în multe forme de boli cardiovasculare și este calea finală comună prin care majoritatea factorilor de risc cardiovascular contribuie la inflamație și ateroscleroză. Angiotensina II este un vasoconstrictor puternic și, de asemenea, stimulează celulele musculare netede (hiperplazie), proliferarea fibroblastelor, depunerea de colagen, inflamația și tromboza. Toate aceste dezadaptari pot fi atenuate prin utilizarea inhibitorilor ECA sau ARB.129'207'211 În studiile SOLVD și SAVE, inhibitorii ECA enalapril și captopril nu numai că au redus mortalitatea globală la pacienții cu CAD, dar au redus și rata IM nefatal și angina instabilă141, în scăderea trimialului SAVE cu 25%12. captoprilul a apărut în ciuda criteriilor de selecție, care excludeau pacienții cu ischemie reziduală care erau considerați cu risc mare de reinfarct.212 Reducerea evenimentelor ischemice acute nu ar fi fost anticipată doar pe baza efectelor hemodinamice sau neurohormonale ale inhibitorilor ECA. Mai mult, în studiul SOLVD, reducerea anginei instabile și a IM cu enalapril nu a fost evidentă decât la mai mult de 0 luni de la randomizare.141 Acest lucru sugerează că efectele benefice ale enalaprilului asupra evenimentelor ischemice nu s-au datorat unui efect imediat legat de o reducere primară sau secundară a postsarcinii VS.

Adăugarea eplerenonei, un antagonist al aldosteronului, la terapia medicală optimă la pacienții cu SCA cu IC acută și LVSD a redus semnificativ decesul și rehospitalizarea în studiul Eplerenone Post-Acute Myocardial Myocardial Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) (Figura 23-7).104. a fibrozei miocardice.213 Recent, la armamentarul de inhibare a RAAS au fost adăugați inhibitori direcți ai reninei. Acești agenți suprimă eficient nivelurile de angiotensină II și aldosteron fără creșterea de rebound a activității reninei plasmatice observată cu inhibitorii ECA și terapia ARB.214 Aliskirenul, primul inhibitor al reninei direct disponibil comercial pentru tratamentul hipertensiunii arteriale, este investigat pentru utilizare la pacienții cu IC și LVSD în cadrul Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcom (ASTRONAUT).

P-blocante. p-blocantele sunt eficiente pentru reducerea decesului și reinterne la pacienții cu IC și BC.98 Continuarea sau inițierea înainte de externare a p-blocantelor la pacienții spitalizați cu IC este asociată cu o aderență îmbunătățită la medicație și un avantaj de supraviețuire timpurie (vezi și capitolul 40). decât cei fără viabilitate.90.113

Îmbunătățirea supraviețuirii cu p-blocante în studiile MERIT- HF și CIBIS II a fost mai pronunțată la pacienții cu IC și BC documentate decât la pacienții cu o cauză presupusă non-ischemică. în Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Trial.18,19 Aceste efecte diferențiale au fost minore, deoarece reducerea mortalității în fiecare dintre aceste patru studii a fost mai mică de 30% și a existat o diferență nesemnificativă în beneficiul mortalității între pacienții ischemici și nonischemici. succinatul de metoprolol decât la pacienții nediabetici cu insuficiență cardiacă, în timp ce carvedilolul a arătat reduceri similare la pacienții diabetici și nondiabetici atât în studiile americane cu carvedilol, cât și în COPERNICUS. Beneficiul carvedilolului la pacienții cu CAD

a fost confirmat ulterior la pacienții post-IM în studiul CAPRICORN (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunc- tion).220 În 1959 pacienții cu o fracție de ejecție VS de 40% sau mai puțin (cu sau fără simptome de IC) carvedilol, în plus față de inhibarea mortalității, reduce terapia anti-plată și reduce mortalitatea. rata reinfarctului cu 29%; reducerea riscului a fost similară la pacienții diabetici (Figura 23-8).220 Diferențele observate cu p-blocantele în rezultatele pe baza prezenței

CAD la pacienții cu IC se poate datora diferențelor legate de cauză în tulburările fiziopatologice ale căii de transducție a semnalului p-adrenergic.221 Acest lucru se poate referi, de asemenea, la simptomele mai severe ale pacienților înrolați în COPERNICUS, diferențele de selectivitate p1 versus neselectivitatea p1 sau alte diferențe farmacologice între agenții de blocare a efectului p, cum ar fi blocarea efectului p și blocarea p1. lipofilitate.222

Agenți de scădere a lipidelor. Terapia cu statine este recomandată cu tărie la pacienții cu CAD.223 Beneficiile statinelor se pot datora stabilizării plăcii și îmbunătățirii funcției endoteliale. Studiul Colesterol and Recurrent Events (CARE), care a demonstrat efectele benefice ale pravastatinei la pacientii cu o crestere usoara a colesterolului seric dupa IM, a randomizat prospectiv un subgrup de pacienti cu o fractiune de ejectie intre 25% si 40%224; acești pacienți aveau caracteristici similare cu cei intrați în studiile post-IM cu inhibitori ai ECA, cum ar fi SAVE.142 Pravastatina în mod semnificativ

scăderea evenimentelor cardiace în acest subgrup. În mod similar, în studiul scandinav de supraviețuire a simvastatinului (4S), simvastatina a scăzut dezvoltarea simptomelor de IC după IM; în rândul pacienților care au prezentat IC, simvastatina a scăzut mortalitatea de la 32% la 25%.225 În plus, la pacienții cu BC sau SCA stabil, utilizarea terapiei cu statine în doze mari este asociată cu un risc scăzut de spitalizare pentru IC comparativ cu terapia cu statine în doze mici.220-227.

La pacienții neselectați cu IC, utilizarea statinelor este asociată cu o mortalitate mai scăzută, inclusiv la vârstnici și la pacienții cu funcție sistolica păstrată.228-230 Cu toate acestea, Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA) a arătat că terapia cu rosuvastatină la pacienții mai în vârstă (00 ani sau mai mari) nu a dus la decesul cu IC și scăderea bolii cronice la toți cu IC-BC (Figura 23-9, A), deși a existat o reducere a spitalizărilor pentru IC.231 A existat și o tendință spre mai puține evenimente coronariene la pacienții tratați cu rosuvastatină. În studiul Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvievenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Failure (GISSI-HF), utilizarea rosuvastatinei la pacienții cu IC cronică (vârsta medie 08 ani, 90% cu LVSD, 40% cauză ischemică) nu a scăzut mortalitatea sau spitalizarea la 4 ani (Figura B223-23). important pentru prevenirea IC și a evenimentelor ischemice la pacienții cu BC, dar poate fi incapabil să influențeze mortalitatea la pacienții cu IC cronică și LVSD.

Consumul de pește și suplimentele alimentare cu acizi grași polinesaturați (PUFA) n-3, la persoanele cu și fără CAD stabilită, sunt asociate cu o mortalitate cardiovasculară

redusă.170,233,234 Într-un studiu separat GISSI-HF, utilizarea PUFA n-3 la pacienții cu IC cronică (vârsta medie 07 ani, este de 90% cu cauze chimice de 50% până la LVSD) Reducerea riscului absolut de 2% a mortalității (27% vs. 29% la 4 ani, P = .041) și o reducere similară a spitalizării cardiovasculare.235 Se suspectează că PUFA n-3 își poate exercita efectul benefic prin reducerea evenimentelor aritmice și nu a evenimentelor ischemice. Deoarece utilizarea terapiei ICD în acest studiu a fost scăzută (7%), impactul acestei terapii asupra pacienților cu IC cronică și LVSD cu indicații adecvate pentru terapia ICD este neclar.

Terapie antiplachetare și anticoagulare. Utilizarea terapiei antiplachetare (adică, aspirina sau clopidogrel) este puternic indicată în prezența CAD pentru prevenirea secundară a evenimentelor cardiovasculare.230 Terapia antiplachetă dublă, clopidogrelul adăugat la aspirină, s-a dovedit a fi benefică.

la pacienții cu SCA pentru prevenirea evenimentelor ischemice recurente și a fost asociată cu o reducere cu 18% a IC ulterioară.237 Există dovezi experimentale că aspirina inhibă răspunsul vasodilatator acut arterial și venos la inhibitorii ECA la pacienții cu IC cronică.238 Cu toate acestea, nu există dovezi prospective că această potențială interacțiune este relevantă clinic. Cu toate acestea, poate fi prudent să se limiteze combinația de terapie cu aspirină și inhibitori ai ECA la pacienții cu IC la cei cu CAD stabilită.

LVSD este asociat independent cu un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic.239 Utilizarea anticoagulării orale este puternic indicată la pacienții cu IC cu fibrilație atrială și la pacienții cu tromb VS confirmat sau suspectat. Cu toate acestea, până în prezent, există o lipsă de dovezi că utilizarea anticoagulării orale la pacienții cu IC fără fibrilație atrială are un efect benefic asupra evenimentelor cardiovasculare, inclusiv asupra accidentului vascular cerebral embolic.240-241.

Revascularizare miocardica. Rolul managementului chirurgical al pacienților cu IC cu boală coronariană stabilă nu este cert (vezi și capitolul 55). Până în prezent, niciun studiu clinic randomizat nu a evaluat rezultatele revascularizării la pacienții cu cardiomiopatie ischemică avansată. Cele trei studii clinice randomizate majore care au comparat intervenția chirurgicală de bypass coronarian cu managementul medical, Studiul cooperativ al Administrației Veteranilor, Studiul european de chirurgie coronariană și Studiul de chirurgie coronariană, toate au exclus pacienții cu insuficiență cardiacă sau LVSD severă. În absența datelor din studiile clinice, registrele și bazele de date au fost utilizate pentru a ghida luarea deciziilor pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică. De exemplu, un raport recent din baza de date Duke a comparat intervenția chirurgicală de bypass coronarian (CABG) versus terapia medicală pe o perioadă de 25 de ani. Terapia medicală a fost utilizată la 1052 de pacienți și CABG la 339,72. Supraviețuirea neajustată și ajustată (modelul de riscuri proporționale Cox) a favorizat puternic CABG după 30 de zile și la 10 ani. Această analiză a inclus toate grupurile după extinderea bolii coronariene și pe diferite subgrupe (Figura 23-10). Supraviețuirea globală ajustată la 1 an, 5 ani și 10

ani a fost de 83% față de 74%; 61% față de 37%; 42% față de 13% pentru CABG față de terapia medicală (toate P <.0001).

Deoarece rezultatele registrelor și bazelor de date au favorizat, în general, revascularizarea miocardică în detrimentul terapiei medicale, nu au fost inițiate studii clinice prospective și randomizate oficiale ale acestei terapii până în 2002, când National Institutes of Health a inițiat finanțarea studiului STICH (Tratament chirurgical pentru insuficiența cardiacă ischemică). Pacienții care au suferit un IM anterior mare dezvoltă adesea IC, care s-ar putea să nu se amelioreze numai cu revascularizare, dacă acest teritoriu are o cicatrice transmurală mare cu formare de anevrism VS. La acești pacienți, restaurarea chirurgicală a VS (cu sau fără CABG concomitent) s-a dovedit că îmbunătățește funcția sistolică VS și clasa funcțională NYHA. Studiul STICH este un studiu prospectiv randomizat care include 2800 de pacienti randomizati din 100 de centre. Pacienții cu CAD și LVSD susceptibili de CABG au fost randomizați la combinații de trei strategii de tratament diferite: CABG, reconstrucție ventriculară chirurgicală (SVR) și terapie medicală intensivă. Studiul este capabil să abordeze două ipoteze principale: (1) CABG combinată cu terapia medicală îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung în comparație cu terapia medicală în monoterapie; și (2) SVR oferă un beneficiu suplimentar de supraviețuire pe termen lung atunci când este combinată cu CABG și terapie medicală. Rezultatele celui de-al doilea braț al studiului au fost raportate recent. RVS a redus indicele de volum final-sistolic cu 19%, comparativ cu o reducere de 6% numai cu CABG. Simptomele cardiace și toleranța la efort s-au îmbunătățit de la valoarea inițială într-un grad similar în cele două grupuri de studiu. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență semnificativă într-un compus de deces din orice cauză și spitalizare pentru cauze cardiace, care a fost rezultatul principal al studiului (Figura 23-11). Rezultatele studiului STICH pot indica faptul că ar putea fi necesară aplicarea unei definiții mai stricte a ceea ce constituie un anevrism VS în studiile viitoare ale SVR.242

Revascularizarea poate îmbunătăți rezultatele la pacienții cu IC și miocard disfuncțional, dar viabil. Într-o metaanaliză a mai mult de 3000 de pacienți cu LVSD, revascularizarea a fost asociată cu o scădere marcată a mortalității anuale (3,2% vs. 16,0%, P <.0001) dacă viabilitatea era prezentă.101 La pacienții fără miocard hibernant, revascularizarea nu a îmbunătățit supraviețuirea. Un alt studiu observațional retrospectiv a examinat rolul revascularizării miocardice la aproximativ 4000 de pacienți cu IC cronică.243 La 1 an, pacienții care au suferit revascularizare au avut o mortalitate redusă substanțial (11,8% vs. 21,6%; HR 0,52; 95% CI, 0,47 până la 0,58). Curbele de supraviețuire au continuat să diverge pe parcursul a 7 ani de urmărire. Mai mult, studiile au

0 0,5 1 1,5

FIGURA 23-10 Analiza de subgrup a revascularizării arterei coronare versus terapia medicală la pacienții cu insuficiență cardiacă. Rațiile de risc (interval de încredere 95%) pentru mortalitate pentru o serie de caracteristici de referință au favorizat toate CABG. CABG, bypass coronarian; EF, fracția de ejecție; MED, terapie medicală; NYHA, Asociația Inimii din New York. (Modificat din O'Connor CM, Velazquez EJ, Gardner LH, et al. Comparație între grefarea bypass-ului coronarian versus terapia medicală asupra rezultatului pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie ischemică: o experiență de 25 de ani din banca de date Duke cardiovasculare. Am J Cardiol 2002;90:101).

identificați candidații adecvați pentru terapia medicală optimă pentru CAD și, atunci când este indicat, revascularizarea miocardică (Figura 23-12). Performanța angiografiei în spital la pacienții cu IC acută și BC este asociată cu o utilizare crescută a aspirinei, statinelor, p-blocantelor, inhibitorilor ECA și revascularizării miocardice și a rezultatelor îmbunătățite după externare.246

Dispozitiv cardiac și terapie cu valvă mitrală

Pacienții cu IC și o fracție de ejecție a VS de <35% ar trebui să fie considerați puternic pentru implantarea ICD.247 În plus, prezența asincroniei electrice (complex QRS >120 ms) și/sau a asincroniei mecanice VS (așa cum este evaluată prin tehnici ecocardiografice) este o altă țintă terapeutică importantă într-un grup selectat de pacienți cu IC IC. Utilizarea terapiei de resincronizare cardiacă la acești pacienți poate ameliora simptomele și poate prelungi supraviețuirea.248

IC însoțită de insuficiență mitrală este asociată cu rezultate mai proaste, în special în rândul pacienților cu insuficiență moderată până la severă.249 Progresele în tehnicile chirurgicale de reparare a valvei mitrale și apariția procedurilor percutanate ale valvei mitrale pentru a reduce regurgitarea mitrală promit să joace un rol în viitorul management al pacienților cu IC.250-255.

au arătat că rezultatele la pacienții cu IC în cadrul unui SCA sunt îmbunătățite printr-o strategie de revascularizare miocardică precoce.244 Aceasta include pacienții cu și fără supradenivelare de segment ST și cei aflați în șoc cardiogen.245 În ciuda acestui fapt, pacienții cu SCA complicat de IC sunt mai puțin susceptibili de a suferi revascularizare decât pacienții cu SCA fără IC. 6'244 Pacienții non-SCA internați cu IC acută au îmbunătățit supraviețuirea precoce dacă au antecedente de revascularizare miocardică, deși aceasta este o constatare retrospectivă.47-53 Această relație a fost observată la pacienții cu IC acută cu LVSD sau funcție sistolică conservată (vezi Figura 23-11). Aceste date generează ipoteza că revascularizarea precoce va fi benefică la pacienții cu IC acută cu ischemie datorată CAD. O strategie de management pentru insuficiența acută a IC, bazată pe prezența, amploarea și severitatea CAD ar putea ajuta

CONCLUZII

Progresia disfuncției VS, agravarea IC și decesul la mulți pacienți cu CAD pot fi legate de natura progresivă a BC, în plus față de mecanismele neurohormonale care exacerbează disfuncția miocardică. Această progresie nu necesită un eveniment coronarian discret, cum ar fi un IM acut. Ischemia miocardică sau hibernarea (sau ambele) pot contribui la simptomele IC. În plus, hibernarea miocardică pare a fi un proces instabil care poate progresa cu timpul până la pierderea miocitelor, apoptoză și fibroză de înlocuire, ducând la mai multe disfuncții ale VS. După cum sa menționat anterior, disfuncția endotelială poate duce, de asemenea, la progresia disfuncției miocardice. Măsuri care vizează în mod specific reducerea riscului de evenimente ischemice subacute și îmbunătățirea

ESTIMĂRI DE SUPRAVIETUIRE KAPLAN-MEIER
-TOATĂ COORTA-

ESTIMĂRI DE SUPRAVIETUIRE KAPLAN-MEIER
-LVSD-

CH 23

ESTIMĂRI DE SUPRAVIETUIRE KAPLAN-MEIER
-PSF-

Insuficiența cardiacă ca o consecință a bolii cardiace ischemice

C Timp de urmărire (zile)

FIGURA 23-12 Impactul unui istoric de revascularizare miocardică asupra supraviețuirii precoce după externare (60 până la 90 de zile) în Programul Organizat

pentru Inițierea Tratamentului Salvator la Pacienții Spitalizați cu Insuficiență Cardiacă (OPTIMIZE-HF). Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier în funcție de revascularizare. A, întreaga cohortă. B, Pacienți cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng (LVSD). CRS, Status de revascularizare coronariană. C, Pacienți cu funcție sistolică conservată (PSF). (De la Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, et al. Influența bolii coronariene și a stării de revascularizare coronariană asupra rezultatelor la pacienții cu sindroame de insuficiență cardiacă acută: un raport de la OPTIMIZE-HF. Euro J Heart Fail 2008;10:1215-1223.)

funcția endotelială poate fi importantă în atenuarea progresiei IC și în îmbunătățirea prognosticului. Dacă mortalitatea prin IC trebuie să fie redusă, CAD trebuie recunoscută ca principală cauză de IC în Statele Unite. Deși unii pacienți pot fi candidați pentru revascularizare miocardică sau terapie chirurgicală și dispozitiv pentru îmbunătățirea funcției VS, toți pacienții sunt candidați pentru strategii agresive de prevenire secundară menite să reducă progresia CAD.

REFERINȚE

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare axată în 2009: Ghidurile ACC/AHF pentru diagnosticul și gestionarea insuficienței cardiace la adulți: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii privind ghidurile de practică. Tiraj, 119, 1977-2016.

Ho, KK, Pinsky, JL, Kannel, WB și colab. (1993). Epidemiologia insuficienței cardiace: studiul Framingham. J Am Coll Cardiol, 22, 6A-13A.

Levy, D., Vasan, RS, Benjamin, EJ, et al. (2000). Tendințe temporale ale factorilor de risc pentru insuficiența cardiacă din 1950-1998. Circulation, 102(suppl 2), II-780 (rezumat).

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracție de ejecție redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Exner, DV, Klein, GJ și Prystowsky, EN (2001). Prevenirea primară a morții subite cu terapie cu defibrilator implantabil la pacienții cu boli cardiace: ne putem permite să o facem? (Ne putem permite să nu o facem?). Circulation, 104, 1564-1570.

Torabi, A., Cleland, JGF, Khan, NK, et al. (2008). Momentul dezvoltării și evoluția clinică ulterioară a insuficienței cardiace după un infarct miocardic. Eur Heart J, 29, 859-870.

Bourassa, MG, Gurne, O., Bangdiwala, SI, et al. (1993). Istoria naturală și tiparele practicii curente în insuficiența cardiacă. Studiile investigatorilor disfuncției ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 22, 14A-19A.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor. N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Grupul de studiu CONSENSUS Trial. (1987). Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). N Engl J Med, 316, 1429-1435.

DiBianco, R., Shabetai, R., Kostuk, W., et al. (1989). O comparație a milrinonei orale, a digoxinei și a combinației lor în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. N Engl J Med, 320, 677-683.

Anchetatorii SOLVD. (1991). Efectul enalaprilului asupra supraviețuirii la pacienții cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse și insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325, 293-302.

Cohn, JN, Johnson, G., Ziesche, S., și colab. (1991). O comparație a enalaprilului cu hidralazină-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 325, 303-310.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. Grupul de cercetare de studiu PROMISE. NEngl J Med, 325, 1468-1475.

Studiile investigatorilor disfuncției ventriculare stângi. (1992). Efectul enalaprilului asupra mortalității și dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse. N Engl J Med, 327, 685-691.

Packer, M., Gheorghiade, M., Young, JB, et al. (1993). Retragerea digoxinei de la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Studiul RADIANCE. NEngl J Med, 329, 1-7.

Feldman, AM, Bristow, MR, Parmley, WW și colab. (1993). Efectele vesnarinonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă. Grupul de studiu vesnarinonă. N Engl J Med, 329, 149-155.

Singh, SN, Fletcher, RD, Fisher, SG și colab. (1995). Amiodarona la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și aritmie ventriculară asimptomatică. Studiu de supraviețuire a terapiei antiaritmice în insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 77-82.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienţei cardiace cu carvedilol din SUA. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Packer, M., O'Connor, CM, Ghali, JK, et al. (1996). Efectul amlodipinei asupra morbidităţii şi mortalităţii în insuficienţa cardiacă cronică severă. Grup de studiu prospectiv randomizat de evaluare a supravieţuirii amlodipinei. N Engl J Med, 335, 1107-1114.

Grupul de Investigare Digitalis. (1997). Efectul digoxinei asupra mortalităţii şi morbidităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 336, 525-533.

Cohn, JN, Goldstein, SO, Greenberg, BH, şi colab. (1998). O creştere dependentă de doză a mortalităţii cu vesnarinonă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Anchetatorii studiului cu vesnarinonă. N Engl J Med, 339, 1810-1816.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 341, 709-717.

Torp-Pedersen, C., Moller, M., Bloch-Thomsen, PE, şi colab. (1999). Dofetilidă la pacienţii cu insuficienţă cardiacă congestivă şi disfuncţie ventriculară stângă. Investigaţii daneze privind aritmia şi mortalitatea pe grupul de studiu cu dofetilidă. N Engl J Med, 341, 857-865.

Colucci, WS, Elkayam, U., Horton, DP, et al. (2000). Nesiritida intravenoasă, o peptidă natriuretică, în tratamentul insuficienţei cardiace congestive decompensate. Grupul de studiu Nesiritide. N Engl J Med, 343, 246-253.

Packer, M., Coats, AJ, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supravieţuirii în insuficienţa cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Evaluarea beta-blocante a investigatorilor studiilor de supravieţuire. (2001). Un studiu al betablocantului bucindolol la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344, 1659-1667.

Cohn, JN şi Gianni, Tognoni (2001). Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med, 345, 1667-1675.

Abraham, WT, Fisher, WG, Smith, AL şi colab. (2002). Resincronizarea cardiacă în insuficienţa cardiacă cronică. N Engl J Med, 346, 1845-1853.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., şi colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficienţa cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB şi colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225-237.

Cleland, JGF, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539-1549.

Beshai, JF, Grimm, RA, Nagueh, SF și colab. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă cu complexe QRS înguste. N Engl J Med, 357, 2461-2471.

Kober, L., Torp-Petersen, C., McMurray, JJV, et al. (2008). Creșterea mortalității după terapia cu dronedarona pentru insuficiență cardiacă severă. N Engl J Med, 358, 2678-2687.

Fox, KF, Cowie, MR, Wood, DA și colab. (2001). Boala coronariană ca cauză a insuficienței cardiace incidente în populație. Eur Heart J, 22, 228-236.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2008). Factori identificați ca determinând internarea în spital pentru insuficiență cardiacă și rezultatele clinice: constatări din OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med, 168, 847-854.

Follath, F., Cleland, JG, Klein, W., şi colab. (1998). Etiologie și răspuns la tratamentul medicamentos în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 32, 1167-1172.

Felker, GM, Shaw, LK și O'Connor, CM (2002). O definiție standardizată a cardiomiopatiei ischemice pentru utilizare în cercetarea clinică. Tiraj, 39, 210-208.

Bart, BA, Shaw, LK, McCants, BSCB, Jr., et al. (1997). Determinanți clinici ai mortalității la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică diagnosticată angiografic. J Am Coll Cardiol, 30, 1002-1008.

O'Connor, CM, Gatis, WA, Shaw, L., et al. (2000). Caracteristicile clinice și rezultatele pe termen lung ale pacienților cu insuficiență cardiacă și funcție sistolice păstrată. Am J Cardiol, 86, 863-867.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, și colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienții cu insuficiență cardiacă cu moarte subită: rezultate din evaluarea tratamentului cu lisinopril și a studiului de supraviețuire (ATLAS). Circulation, 102, 611-616.

Orn, S., Cleland, JGF, Romo, M., şi colab. (2005). Infarctul recurent provoacă cele mai multe decese în urma infarctului miocardic cu disfuncție ventriculară stângă. Am J Med, 118, 752-758.

Cleland, JGF, Thygesen, K., Uretsky, BF, et al. (2001). Căi de evenimente critice cardiovasculare pentru progresia insuficienței cardiace; un raport din studiul ATLAS. Eur Heart J, 22, 1601-1612.

Flaherty, JD, Bax, JJ, De Luca, L., et al. (2009). Sindroame de insuficiență cardiacă acută la pacienții cu boală coronariană: evaluare și tratament precoce. J Am Coll Cardiol, 53, 254-263.

Horwich, TB, Patel, J., MacLellan, WR, et al. (2003). Troponina I cardiacă este asociată cu afectarea hemodinamicii, disfuncția ventriculară stângă progresivă și ratele crescute de mortalitate în insuficiența cardiacă avansată. Circulation, 108, 833-838.

Tu, JJ, Austin, PC, Alter, DA și colab. (2007). Relația dintre troponina I cardiacă și mortalitatea în insuficiența cardiacă acută decompensată. Am Heart J, 153, 462-470.

Metra, M., Nodari, S., Parrinello, G., și colab. (2007). Rolul biomarkerilor plasmatici în insuficiența cardiacă acută: modificări în serie și valoarea prognostică independentă a NT-proBNP și a troponinei-T cardiace. Eur J Heart Fail, 9, 776-786.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Lucci, D., et al. (2006). Sondaj la nivel național privind insuficiența cardiacă acută în serviciile de cardiologie din Italia. Eur Heart J, 27, 1207-1215.

Gheorghiade, M., Gattis Stough, W., Adams, KF, Jr., et al. (2005). Studiul pilot randomizat al nesiritidei versus dobutamina în insuficiența cardiacă (PRESERVD-HF). Am J Cardiol, 96, 18G-25G.

Peacock, WF, De Marco, T., Fonarow, GC, et al. (2008). Troponina cardiacă și rezultatul în insuficiența cardiacă acută. N Engl J Med, 358, 2117-2126.

Beohar, N., Erdogan, AK, Lee, DC și colab. (2008). Sindroame de insuficiență cardiacă acută și perfuzie coronariană. J Am Coll Cardiol, 52, 13-16.

Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., et al. (2005). Sindroame de insuficiență cardiacă acută: starea actuală și cadrul pentru cercetările viitoare. Circulation, 112, 3958-3968.

Gheorghiade, M., Abraham, WT, Albert, NM, et al. (2006). Tensiunea arterială sistolică la internare, caracteristicile clinice și rezultatele la pacienții internați cu insuficiență cardiacă acută. JAMA, 296, 2217-2226.

Rossi, JS, Flaherty, JD, Fonarow, GC, et al. (2008). Influența bolii coronariene și a stării de revascularizare coronariană asupra rezultatelor la pacienții cu sindroame de insuficiență cardiacă acută: un raport de la OPTIMIZE-HF. Eur J Heart Fail, 10, 1215-1223.

Roe, MT, Chen, AY, Riba, AL și colab. (2006). Impactul insuficienței cardiace congestive la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare de segment ST. Am J Cardiol, 97, 1707-1712.

Khot, UN, Jia, G., Moliterno, DJ, et al. (2003). Importanța prognostică a examenului fizic pentru insuficiența cardiacă în sindroamele coronariene acute fără supradenivelare ST: valoarea durabilă a clasificării Killip. JAMA, 290, 2174-2181.

Steg, PG, Dabbous, OH, Feldman, LJ și colab. (2004). Determinanți și impactul prognostic al insuficienței cardiace care complică sindroamele coronariene acute: observații din Registrul global al evenimentelor coronariene acute (GRACE). Tiraj, 109, 494-499.

Di Chiara, A., Fresco, C., Savonitto, S., et al. (2006). Epidemiologia sindroamelor coronariene acute fără supradenivelare de ST în rețeaua italiană de cardiologie: studiul BLITZ-2. Eur Heart J, 27, 393-405.

Shibata, MC, Collinson, J., Taneja, AK, et al. (2006). Prognosticul pe termen lung al insuficienței cardiace după sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST. Postgrad Med J, 82, 55-59.

Spencer, FA, Meyer, TE, Gore, JM, et al. (2002). Eterogenitate în managementul și rezultatele pacienților cu infarct miocardic acut complicat cu insuficiență cardiacă: Registrul național al infarctului miocardic. Circulation, 105, 2605-2610.

Nieminen, MS, Brutsaert, K., Dickstein, K., și colab. (2006). Sondaj EuroHeart insuficientă II: un sondaj asupra pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă acută: descrierea populației. Eur Heart J, 27, 2725-2736.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Hasselblad, V., et al. (2004). Utilitatea unei troponinei-I crescute în prezicerea evenimentelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și sindrom coronarian acut (din studiul RITZ-4). Am J Cardiol, 93, 1436-1437.

Emanuelsson, H., Karlson, BW, & Herlitz, J. (1994). Caracteristicile și prognosticul pacienților cu infarct miocardic acut în raport cu apariția insuficienței cardiace congestive. Eur Heart J, 15, 761-768.

O'Connor, CM, Hathaway, WR, Bates, ER, et al. (1997). Caracteristicile clinice și rezultatul pe termen lung al pacienților la care insuficiența cardiacă congestivă se dezvoltă după terapia trombolitică pentru infarctul miocardic acut: dezvoltarea unui model predictiv. Am Heart J, 133, 663-673.

Hasdai, D., Topol, EJ, Kilaru, R., et al. (2003). Frecvența, caracteristicile pacientului și rezultatele insuficienței cardiace ușoare până la moderate care complică infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST: lecții din 4 studii internaționale de terapie fibrinolitică. Am Heart J, 145, 73-79.

Ali, AS, Rybicki, BA, Alam, M., et al. (1999). Predictorii clinici ai insuficientei cardiace la pacientii cu primul infarct miocardic acut. Am Heart J, 138, 1133-1139.

Spencer, FA, Meyer, TE, Goldberg, RJ, et al. (1999). Tendințe de douăzeci de ani (19751995) în incidența, ratele de deces în spital și pe termen lung asociate cu insuficiența cardiacă care complică infarctul miocardic acut: o perspectivă la nivelul comunității. J Am Coll Cardiol, 34, 1378-1387.

Wu, AH, Parsons, L., Every, NR, și colab. (2002). Rezultatele spitalicești la pacienții care se prezintă cu insuficiență cardiacă congestivă care complică infarctul miocardic acut: un raport de la Al doilea registru național al infarctului miocardic (NRMI-2). J Am Coll Cardiol, 40, 1389-1394.

Segev, A., Strauss, BH, Tan, M., şi colab. (2006). Semnificația prognostică a insuficienței cardiace la internare la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare. Am J Cardiol, 98, 470-473.

Haim, M., Battler, A., Behar, S., et al. (2004). Sindroame coronariene acute complicate de insuficiență cardiacă simptomatică și asimptomatică: tratamentul actual respectă ghidurile? Am Heart J, 147, 859-864.

St. John Sutton, MG, & Sharpe, N. (2000). Remodelarea ventriculară stângă după infarct miocardic: fiziopatologie și terapie. Circulation, 101, 2981-2988.

Sanchez, JA şi Mentzer, RM, Jr. (1998). Revascularizarea coronariană la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Coron Artery Dis, 9, 685-689.

O'Connor, CM, Velazquez, EJ, Gardner, LH, et al. (2002). Comparaţie între grefarea bypass-ului coronarian versus terapia medicală cu privire la rezultatul pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie ischemică (o experiență de 25 de ani din banca de date Duke asupra bolilor cardiovasculare). Am J Cardiol, 90, 101-107.

Challapalli, S., Bonow, RO, & Gheorghiade, M. (1998). Managementul medical al insuficienței cardiace secundare bolii coronariene. Coron Artery Dis, 9, 659-674.

Ragosta, M., & Beller, GA (1998). Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă ca manifestare a bolii coronariene. Coron Artery Dis, 9, 645-651.

Goldstein, JA, Demetriou, D., Grines, CL, et al. (2000). Plăci coronare complexe multiple la pacienții cu infarct miocardic acut. NEngl J Med, 343, 915-922.

Gheorghiade, M., & Bonow, RO (1998). Insuficiența cardiacă cronică în Statele Unite: o manifestare a bolii coronariene. Circulation, 97, 282-289.

Mann, DL (1999). Mecanisme și modele în insuficiența cardiacă: o abordare combinatorie. Circulation, 100, 999-1008.

Lameris, TW, de Zeeuw, S., Alberts, G., şi colab. (2000). Cursul de timp și mecanismul eliberării de catecolamine miocardice în timpul ischemiei tranzitorii in vivo. Circulation, 101, 2645-2650.

Tomai, F., Crea, F., Chiariello, L., et al. (1999). Precondiționarea ischemică la om: modele, mediatori și relevanță clinică. Circulation, 100, 559-563.

Rona, G. (1985). Cardiotoxicitatea catecolaminei. J Mol Cell Cardiol, 17, 291-306.

Cruickshank, JM, Neil-Dwyer, G., Degaute, JP şi colab. (1987). Reducerea necrozei cardiace induse de stres/catecolamină prin blocarea beta 1-selectivă. Lancet, 2, 585-589.

Scarabelli, T., Stephanou, A., Rayment, N., și colab. (2001). Apoptoza celulelor endoteliale precede apoptoza celulelor miocitelor în leziuni de ischemie/reperfuzie. Circulation, 104, 253-256.

Hiramatsu, T., Forbess, J., Miura, T., și colab. (1995). Efectele antagonistului receptorului endotelinei-1 și endotelinei-A asupra recuperării după ischemia cardioplegică hipotermică în inimile de miel neonatal. Circulație, 92, II400-II404.

Bolli, R. (1992). „Uimire" miocardică la om. Circulaţie, 86, 1671-1691.

Wijns, W., Vatner, SF și Camici, PG (1998). Hibernarea miocardului. N Engl J Med, 339, 173-181.

Lim, H., Fallavollita, JA, Hard, R., et al. (1999). Pierderea profundă a miocitelor regionale mediată de apoptoză și hipertrofie compensatorie la porcii cu miocard hibernant. Circulaţie, 100, 2380-2386.

Shan, K., Bick, RJ, Poindexter, BJ, și colab. (2000). Densitatea modificată a receptorilor adrenergici în hibernarea miocardică la om: un posibil mecanism al funcției miocardice deprimate. Circulation, 102, 2599-2606.

Luisi, AJ, Fallavollita, JA, Suzuki, G., et al. (2002). Neomogenitatea spațială a funcției nervoase simpatice în miocardul hibernant. Circulation, 106, 779-781.

Fallavollita, JA, Malm, BJ și Canty, JM (2003). Miocardul în hibernare păstrează rezerva metabolică și contractilă în ciuda reducerilor regionale ale fluxului, funcției și consumului de oxigen în repaus. Circ Res, 92, 48-55.

Canty, JM, Suzuki, G., Banas, MK, et al. (2004). Miocardul hibernant: adaptat cronic la ischemie, dar vulnerabil la moarte subită. Circ Res, 94, 1142-1149.

Thijssen, VLJL, Borgers, M., Lenders, MH, et al. (2004). Variații temporale și spațiale ale expresiei proteinelor structurale în timpul progresiei de la miocardul stupefiat la miocardul hibernant. Circulation, 110, 3313-3321.

Iyer, VS și Canty, JM (2005). Desensibilizarea regională a semnalizării receptorilor p-adrenergici la porcine cu miocard cronic hibernant. Circ Res, 97, 789-795.

Auerbach, MA, Schoder, H., Hoh, C., și colab. (1999). Prevalența viabilității miocardice detectată prin tomografia cu emisie de pozitroni la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Circulation, 99, 2921-2926.

Cleland, JG, Pennel, D., Ray, S., și colab. (1999). Procesul de ischemie reversibilă de hibernare cu carvedilol: marker de succes (CRĂCIUN). Comitetul director al studiului CRĂCIUN și anchetatori. Eur J Heart Fail, 1, 191-196.

Challapalli, S., Hendel, RC, & Bonow, RO (1998). Profilul clinic al pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă din cauza bolii coronariene: miocard uluit/hibernant, ischemie, cicatrice. Coron Artery Dis, 9, 629-644.

Al-Mohammad, A., Mahy, IR, Norton, MY, și colab. (1998). Prevalența miocardului hibernant la pacienții cu afectare severă a ventriculului stâng ischemic. Heart, 80, 559-564.

Dilsizian, V., & Bonow, RO (1993). Tehnici de diagnostic actuale de evaluare a viabilității miocardice la pacienții cu miocard în hibernare și stupoare. Tiraj, 87, 1-20.

Bonow, RO (1996). Identificarea miocardului viabil. Circulation, 94, 2674-2680.

Schinkel, AF, Bax, JJ, Poldermans, D., et al. (2007). Hibernarea miocardului: diagnostic și rezultate pentru pacient. Curr Probl Cardiol, 32, 375-410.

Camici, PG, Prasad, SK și Rimoldi, OE (2008). Uimirea, hibernarea și evaluarea viabilității miocardice. Tiraj, 117, 103-114.

Allman, KC, Shaw, LJ, Hachamovitch, R., et al. (2002). Testarea viabilității miocardice și impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 39, 1151-1158.

Kim, RJ, Wu, E., Rafael, A., și colab. (2000). Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă. N Engl J Med, 343, 1445-1453.

Bucciarelli-Ducci, C., Wu, E., Lee, DC, et al. (2006). Rezonanța magnetică cardiacă îmbunătățită cu contrast în evaluarea infarctului miocardic și a viabilității miocardice la pacienții cu boală cardiacă ischemică. Curr Probl Cardiol, 31, 125-168.

Soriano, CJ, Ridocci, F., Estornell, J., et al. (2005). Diagnosticul neinvaziv al bolii coronariene la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică de etiologie incertă folosind rezonanță magnetică cardiovasculară cu gadoliniu tardiv. J Am Coll Cardiol, 45, 743-748.

Bello, D., Shah, DJ și Farah, GM (2003). Rezonanța magnetică cardiovasculară gadoliniu 369 prezice disfuncția miocardică reversibilă și remodelarea la pacienții cu

insuficiență cardiacă în curs de tratament cu beta-blocante. Tiraj, 108, 1945-1953.

Seghatol, FF, Shah, DJ, Deluzio, S. și colab. (2004). Relația dintre rezerva contractilă I și îmbunătățirea funcției ventriculare stângi cu terapia beta-blocante la pacienții I cu insuficiență cardiacă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 93, 854-859.

McFarlane, SI, Muniyappa, R., Francisco, R., et al. (2002). Analiza clinică 145:

efectele pleiotrope ale statinelor: reducerea lipidelor și nu numai. J Clin Endocrinol Metab, 87, 23

1451-1458.

Gould, KL (1998). Noi concepte și paradigme în medicina cardiovasculară: managementul non-invaziv al bolii coronariene. Am J Med, 104, 2S-17S.

Schulz, R., Guth, BD, Pieper, K., și colab. (1992). Recrutarea unei rezerve inotrope în miocardul moderat ischemic în detrimentul recuperării metabolice. Un model de hibernare pe termen scurt. Circ Res, 70, 1282-1295.

Chen, C., Li, L., Chen, LL, și colab. (1995). Dozele incrementale de dobutamina induc un răspuns bifazic în regiunile disfuncționale ale ventriculului stâng subtendând stenozele coronariene. Circulation, 92, 756-766.

Felker, GM, Benza, RL, Chandler, AB și colab. (2003). Etiologia insuficienței cardiace și răspunsul la milrinonă în insuficiența cardiacă decompensată: rezultate din studiul OPTIME-CHF. J Am Coll Cardiol, 41, 997-1003.

Elkayam, U., Tasissa, G., Binanay, C., et al. (2007). Utilizarea și impactul terapiei inotrope și vasodilatatoare la pacienții internați cu insuficiență cardiacă severă. Am Heart J, 153, 98-104.

Carluccio, E., Biagioli, P., Alumni, G., et al. (2006). Pacienții cu miocard hibernant prezintă volume și formă modificate ale ventriculului stâng, care revin după revascularizare. J Am Coll Cardiol, 47, 969-977.

Azevedo, ER, Stewart, DJ și Parker, JD (2001). Extracție crescută a endotelinei-1 în inima umană în deficiență. Am J Cardiol, 88, 180-182, A6.

Harrison, DG (1994). Disfuncția endotelială în ateroscleroză. Basic Res Cardiol, 89(suppl 1), 87-102.

Bell, DM, Johns, TE și Lopez, LM (1998). Disfuncția endotelială: implicații pentru terapia bolilor cardiovasculare. Ann Pharmacother, 32, 459-470.

Moncada, S., & Higgs, A. (1993). Calea L-arginina-oxid nitric. N Engl J Med, 329, 2002-2012.

Zeiher, AM, Drexler, H., Saurbier, B., et al. (1993). Modularea fluxului sanguin coronarian mediată de endoteliu la om. Efectele vârstei, aterosclerozei, hipercolesterolemiei și hipertensiunii arteriale. J Clin Invest, 92, 652-662.

Rubanyi, GM (1993). Rolul endoteliului în homeostazia și bolile cardiovasculare. J Cardiovasc Pharmacol, 22(suppl 4), S1-S14.

Cody, RJ (1997). Efectele integrate ale angiotensinei II. Am J Cardiol, 79, 9-11.

Mehta, JL, Li, DY, Yang, H., și colab. (2002). Angiotensina II și IV stimulează expresia și eliberarea inhibitorului activator de plasminogen-1 în celulele endoteliale ale arterei coronare umane cultivate. J Cardiovasc Pharmacol, 39, 789-794.

Brown, NJ și Vaughan, DE (2000). Efectele protrombotice ale angiotensinei. Adv Intern Med, 45, 419-429.

Neylon, CB (1999). Biologia vasculară a transducției semnalului endotelinei. Clin Exp Pharmacol Physiol, 26, 149-153.

Loscalzo, J., & Vita, JA (1994). Ischemie, hiperemie, exerciții fizice și oxid nitric: fiziologie complexă și adaptări moleculare complexe. Circulation, 90, 2556-2559.

Levin, ER (1995). Endoteline. N Engl J Med, 333, 356-363.

Luskutoff, DJ, Sawdey, M. și Mimuro, J. (1989). Inhibitor al activatorului plasminogenului de tip 1. Prog Hemost Thromb, 9, 87-115.

Sakai, S., Miyauchi, T., Sakurai, T., et al. (1996). Endotelina-1 endogenă participă la menținerea funcției cardiace la șobolanii cu insuficiență cardiacă congestivă: creșterea marcată a producției de endotelină-1 în inima în deficiență. Circulation, 93, 1214-1222.

Kario, K., Matsuo, T., Hoshide, S., et al. (1999). Terapia hipolipemiantă corectează disfuncția celulelor endoteliale într-un timp scurt, dar nu afectează starea de hipercoagulare chiar și după utilizarea pe termen lung la pacienții hiperlipidemici. Blood Coagul Fibrinolysis, 10, 269-276.

Adams, KF, Jr. (1998). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei și remodelarea vasculară în boala coronariană. Coron Artery Dis, 9, 675-684.

Intengan, HD și Schiffrin, EL (2000). Efecte diferite ale tratamentului cu carvedilol față de metoprolol la șobolanii predispuși la accident vascular cerebral hipertensivi spontan asupra funcției endoteliale a arterelor de rezistență. J Cardiovasc Pharmacol, 35, 763-768.

Quyyumi, AA (1998). Efectele aspirinei asupra disfuncției endoteliale în ateroscleroză. Am J Cardiol, 82, 31S-33S.

Gould, KL, Martucci, JP, Goldberg, DI și colab. (1994). Scăderea colesterolului pe termen scurt scade dimensiunea și severitatea anomaliilor de perfuzie prin tomografia cu emisie de pozitroni după dipiridamol la pacienții cu boală coronariană. Un potențial marker neinvaziv al vindecării endoteliului coronarian. Circulation, 89, 1530-1538.

Eichstadt, HW, Eskotter, H., Hoffman, I., și colab. (1995). Îmbunătățirea perfuziei miocardice prin terapia pe termen scurt cu fluvastatină în boala coronariană. Am J Cardiol, 76, 122A-125A.

Van Boven, AJ, Jukema, JW, Zwinderman, AH, et al. (1996). Reducerea ischemiei miocardice tranzitorii cu pravastatina în plus față de tratamentul convențional la pacienții cu angină pectorală. grupa de studiu REGRES. Circulation, 94, 1503-1505.

Andrews, TC, Raby, K., Barry, J., et al. (1997). Efectul reducerii colesterolului asupra ischemiei miocardice la pacienții cu boală coronariană. Circulation, 95, 324-328.

Mostaza, JM, Gomez, MV, Gallardo, F., et al. (2000). Reducerea colesterolului îmbunătățește anomaliile de perfuzie miocardică la pacienții cu boală coronariană și nivelurile medii ale colesterolului. J Am Coll Cardiol, 35, 76-82.

Baller, D., Notohamiprodjo, G., Gleichmann, U., și colab. (1999). Îmbunătățirea rezervei de flux coronarian determinată de tomografia cu emisie de pozitroni după 6 luni de terapie de scădere a colesterolului la pacienții cu stadii incipiente de ateroscleroză coronariană. Circulation, 99, 2871-2875.

Segal, R., Pitt, B., Poole Wilson, P., et al. (2000). Efectele inhibitorilor de HMG-CoA reductază (statine) la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eur J Heart Fail, 2 (suppl 2), 96.

Drexler, H. (1999). Sintazele de oxid nitric din inima umană în deficiență: o sabie cu două tăișuri? Circulation, 99, 2972-2975.

Cannon, RO, III (2000). Beneficiul cardiovascular al terapiei de scădere a colesterolului: contează îmbunătățirea funcției vasodilatatoare endoteliale? Circulation, 102, 820-822.

Yusuf, S., Pepine, CJ, Garces, C., și colab. (1992). Efectul enalaprilului asupra infarctului miocardic și anginei instabile la pacienții cu fracțiuni de ejecție scăzute. Lancet, 340, 1173-1178.

St John, SM, Pfeffer, MA, Moye, L., și colab. (1997). Moartea cardiovasculară și remodelarea ventriculară stângă la doi ani după infarctul miocardic: predictori de bază și impactul utilizării pe termen lung a captoprilului: informații din studiul de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE). Circulation, 96, 3294-3299.

O'Connor, CM, Carson, PE, Miller, AB și colab. (1998). Efectul amlodipinei asupra modului de deces în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă avansată în studiul PRAISE. Evaluarea prospectivă randomizată a supraviețuirii amlodipinei. Am J Cardiol, 82, 881-887.

Adabag, AS, Therneau, TM, Gersh, BJ, et al. (2008). Moarte subită după infarct miocardic. JAMA, 300, 2022-2029.

Stevenson, WG, Stevenson, LW, Middlekauff, HR și colab. (1993). Prevenirea morții subite la pacienții cu disfuncție ventriculară avansată. Circulation, 88, 2953-2961.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenție cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Davies, MJ (1992). Caracteristici anatomice la victimele morții coronariene subite. Patologia arterelor coronare. Circulație, 85, I19-I24.

Zipes, DP și Wellens, HJ (1998). Moarte subită cardiacă. Circulation, 98, 2334-2351.

Farb, A., Tang, AL, Burke, AP și colab. (1995). Moarte coronariană subită. Frecvența leziunilor coronariene active, a leziunilor coronariene inactive și a infarctului miocardic. Circulaţie, 92, 1701-1709.

Poole, JE, Johnson, GW, Hellkamp, AS, și colab. (2008). Importanța prognostică a șocurilor cu defibrilator la pacienții cu insuficiență cardiacă. NEngl J Med, 359, 1009-1017.

Moss, AJ, Greenberg, H., Case, RB, și colab. (2004). Cursul clinic pe termen lung al pacienților după terminarea tahiaritmiei ventriculare cu un defibrilator implantat. Circulation, 110, 3760-3765.

Cleland, JGF, Swedberg, K., Follath, F., et al. (2003). Programul de anchetă EuroHeart – un sondaj privind calitatea îngrijirii în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă din Europa: partea 1: caracteristicile și diagnosticul pacientului. Eur Heart J, 24, 442-463.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Fonarow, GC, Gattis Stough, W., Abraham, WT, et al. (2007). Caracteristicile, tratamentele și rezultatele pacienților cu funcție sistolică conservată internați cu insuficiență cardiacă: un raport de la OPTIMIZE-HF. J Am Coll Cardiol, 50, 768-777.

Judge, KW, Pawitan, Y., Caldwell, J., și colab. (1991). Simptomele insuficienței cardiace congestive la pacienții cu funcție sistolica ventriculară stângă conservată: analiza registrului CASS. J Am Coll Cardiol, 18, 377-382.

Bhatia, RS, Tu, JV, Lee, DS, et al. (2007). Rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată într-un studiu bazat pe populație. N Engl J Med, 355, 260-269.

Lenzen, MJ, Scholte op Reimer, WJM, Boersma, E., et al. (2004). Diferențele dintre pacienții cu funcție ventriculară stângă conservată și deprimată: un raport din sondajul EuroHeart. Eur Heart J, 25, 1214-1220.

Tribouilloy, C., Rusinaru, D., Mahjoub, H., et al. (2008). Prognosticul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată: un studiu prospectiv pe 5 ani pe populație. Eur Heart J, 29, 339-347.

Siirila-Waris, K., Lassus, J., Melin, et al. (2006). Caracteristici, rezultate și predictori ai mortalității la 1 an la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă acută. Eur Heart J, 27, 3011-3017.

Shah, SJ, & Gheorghiade, M. (2008). Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată. JAMA, 300, 431-433.

Ahmed, A., Rich, MW, Fleg, JL, și colab. (2006). Efectele digoxinei asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă diastolică. Circulation, 114, 397-403.

Gandhi, SK, Powers, JC, Nomeir, AM și colab. (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. N Engl J Med, 344, 17-22.

Grossman, W. (1991). Disfuncția diastolică în insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325, 1557-1564.

Aroesty, JM, McKay, RG, Heller, GV și colab. (1985). Evaluarea simultană a disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng în timpul ischemiei induse de stimulare. Circulation, 71, 889-900.

Judge, KW, Pawitan, Y., Caldwell, J., și colab. (1991). Simptomele insuficienței cardiace congestive la pacienții cu funcție sistolica ventriculară stângă conservată: analiza registrului CASS. J Am Coll Cardiol, 18, 377-382.

Vasan, RS, Benjamin, EJ, & Levy, D. (1995). Prevalența, caracteristicile clinice și prognosticul insuficienței cardiace diastolice: o perspectivă epidemiologică. J Am Coll Cardiol, 26, 1565-1574.

Choudhury, L., Gheorghiade, M., & Bonow, RO (2002). Boala coronariană la pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolică păstrată. Am J Cardiol, 89, 719-722.

Haffner, SM, Lehto, S., Ronnemaa, T., et al. (1998). Mortalitatea prin boală coronariană la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și la subiecții nediabetici cu și fără infarct miocardic anterior. N Engl J Med, 339, 229-234.

Sowers, JR, Epstein, M. și Frohlich, ED (2001). Diabet, hipertensiune arterială și boli cardiovasculare: o actualizare. Hipertensiune arterială, 37, 1053-1059.

Hammond, T., Tanguay, JF și Bourassa, MG (2000). Managementul bolii coronariene: opțiuni terapeutice la pacienții cu diabet zaharat. J Am Coll Cardiol, 36, 355-365.

Carson, P., Johnson, G., Fletcher, R., et al. (1996). Disfuncție sistolică ușoară în insuficiența cardiacă (fracția de ejecție a ventriculului stâng > 35%): caracteristici inițiale, prognostic și răspuns la terapie cu vasodilatator în studiile privind insuficiența cardiacă (V-HeFT). J Am Coll Cardiol, 27, 642-649.

McKelvie, RS, Yusuf, S., Pericak, D., et al. (1999). Comparația dintre candesartan, enalapril și combinația lor în insuficiența cardiacă congestivă: evaluarea randomizată a strategiilor pentru disfuncția ventriculară stângă (RESOLVD). Anchetatorii studiului pilot RESOLVD. Circulaţie, 100, 1056-1064.

Greenberg, BH, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2007). Influența diabetului zaharat asupra caracteristicilor și rezultatelor la pacienții internați cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 154, 647-654.

Adams, KF, Fonarow, GC, Emerman, CL, et al. (2005). Caracteristicile și rezultatele pacienților internați pentru insuficiență cardiacă în Statele Unite. Am Heart J, 149, 209-216.

Gottdiener, JS, Arnold, AM, Aurigemma, GP și colab. (2000). Predictorii insuficienței cardiace congestive la vârstnici. J Am Coll Cardiol, 35, 1628-1637.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă la bărbații și femeile din SUA. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Kannel, WB, Hjortland, M., & Castelli, WP (1974). Rolul diabetului zaharat în insuficiența cardiacă congestivă: studiul Framingham. Am J Cardiol, 34, 29-34.

Iribarren, C., Karter, AJ, Go, AS, et al. (2001). Controlul glicemic și insuficiența cardiacă la pacienții adulți cu diabet. Circulation, 103, 2668-2673.

Stratton, IM, Adler, AI, Neil, AW, et al. (2000). Asocierea glicemiei cu complicațiile macrovasculare ale diabetului de tip 2. BMJ, 321, 405-412.

Lee, DL, Austin, PC, Rouleau, JL, et al. (2003). Predicția mortalității în rândul pacienților internați pentru insuficiență cardiacă. JAMA, 290, 2581-2587.

Pocock, SJ, Wang, D., Pfeffer, MA, și colab. (2006). Predictori ai mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Heart J, 27, 65-75.

Gustafsson, I., Brendorp, B., Seibmk, M., et al. (2004). Influența diabetului și a interacțiunii diabet-gen asupra riscului de deces la pacienții internați cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 43, 771-777.

Bertoni, AG, Hundley, WG, Massing, MW, și colab. (2004). Prevalența, incidența și mortalitatea insuficienței cardiace la vârstnicii cu diabet. Diabetes Care, 27, 699-703.

Vaur, L., Gueret, P., Lievre, M., et al. (2003). Dezvoltarea insuficienței cardiace congestive la pacienții cu diabet de tip 2 cu microalbuminurie sau proteinurie. Diabetes Care, 26, 855-860.

De la, AM, Leibson, CL, Bursi, F., et al. (2006). Diabetul în insuficiența cardiacă: prevalența și impactul asupra rezultatului în populație. Am J Med, 119, 591-599.

Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., Deedwania, P., et al. (2003). Efectul diabetului zaharat asupra rezultatelor pacienților cu insuficiență cardiacă avansată în studiul BEST. J Am Coll Cardiol, 42, 914-922.

Brophy, JM, Dagenais, GR, McSherry, F., și colab. (2004). Un model multivariat pentru prezicerea mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică. Am J Med, 116, 300-304.

de Groote, P., Lamblin, N., Mouquet, F., et al. (2004). Impactul diabetului zaharat asupra supraviețuirii pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Eur Heart J, 25, 656-662.

Dries, DL, Sweitzer, NK, Drazner, MH, et al. (2001). Impactul prognostic al diabetului zaharat la pacienții cu insuficiență cardiacă în funcție de etiologia disfuncției sistolice ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 38, 421-428.

Flaherty, JD și Davidson, CJ (2005). Diabet și revascularizare coronariană. JAMA, 293, 1501-1508.

Nesto, RW (2004). Corelația dintre bolile cardiovasculare și diabetul zaharat. Am J Med, 116 (supliment 5A), 11S-22S.

Waller, BF, Palumbo, PJ, Lie, JT și colab. (1980). Starea arterelor coronare la necropsie în diabetul zaharat cu debut după 30 de ani. Am J Med, 69, 498-506.

Moreno, PR, Murcia, AM, Palacios, IF, et al. (2000). Compoziția coronariană și infiltrarea macrofagelor în specimenele de aterectomie de la pacient cu diabet zaharat. Circulation, 102, 2180-2184.

Nicholls, SJ, Tuzcu, EM, Kalidindi, S., et al. (2008). Efectul diabetului zaharat asupra progresiei aterosclerozei coronariene și remodelării arteriale. J Am Coll Cardiol, 52, 255-262.

MacDonald, MR, Petrie, MC, Hawkins, NM, și colab. (2008). Diabet, disfuncție sistolică a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă cronică. Eur Heart J, 29, 1224-1240.

van Heerebeek, L., Hamdani, N., Handoko, L., et al. (2008). Rigiditatea diastolică a inimii diabetice în deficiență. Circulation, 117, 43-51.

Lee, TS, Satlsman, KA, Ohashi, H., et al. (1989). Activarea proteinei kinazei C prin creșterea concentrației de glucoză: propunerea unui mecanism în dezvoltarea complicațiilor vasculare diabetice. Proc Natl Acad Sci USA, 86, 5141-5145.

Berg, TJ, Snorgaard, O., Faber, J., et al. (1999). Nivelurile serice ale produselor finale de glicație avansată sunt asociate cu funcția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Diabetes Care, 22, 1186-1190.

Grundy, SM, Benjamin, IJ, Burke, GL și colab. (1999). Diabet și boli cardiovasculare: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association. Circulation, 100, 1134-1146.

Gheorghiade, M., & Pang, PS (2009). Sindroame de insuficiență cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 53, 557-573.

Cotter, G., Metzkor, E., Kaluski, E., și colab. (1998). Studiu randomizat cu doze mari de izosorbid dinitrat plus doze mici de furosemid versus doze mari de furosemid plus doze mici de izosorbid dinitrat în edem pulmonar sever. Lancet, 351, 389-393.

Abraham, WT, Adams, KF, Fonarow, GC și colab. (2005). Mortalitatea în spital la pacienții cu insuficiență cardiacă acută compensată care necesită medicamente vasoactive intravenoase:

o analiză din Registrul de insuficiență cardiacă decompensată acută (ADHERE). J Am Coll Cardiol, 46, 57-64.

Anchetatori, VMAC (2002). Nesiritidă intravenoasă versus nitroglicerină pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive decompensate. JAMA, 287, 1531-1540.

Sackner-Bernstein, JD, Skopicki, HA și Aaronson, KD (2005). Risc de înrăutățire a funcției renale cu nesiritidă la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. Circulaţie, 111, 1487-1491.

Schultz, R., Rose, J., Martin, C., și colab. (1993). Dezvoltarea hibernarii miocardice pe termen scurt. Circulation, 88, 684-695.

Felker, GM, Benza, RL, Chandler, AB și colab. (2003). Etiologia insuficienței cardiace și răspunsul la milrinonă în insuficiența cardiacă decompensată: rezultate din studiul OPTIME-CHF. J Am Coll Cardiol, 41, 997-1003.

Schmieder, RE (2005). Mecanisme pentru beneficiile clinice ale blocantelor receptorilor de angiotensină II. Am J Hypertension, 18, 720-730.

Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace (HOPE). (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut. N Engl J Med, 342, 145-153.

Anchetatorii EUROPA. (2003). Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienților cu boală coronariană stabilă: studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 362, 782-788.

Anchetatorii ONTARGET. (2008). Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. N Engl J Med, 358, 1547-1559.

O'Keefe, JH, Wetzel, M., Moe, RR, și colab. (2001). Un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei ar trebui să fie terapia standard pentru pacienții cu boală aterosclerotică? J Am Coll Cardiol, 37, 1-8.

Rutherford, JD, Pfeffer, MA, Moye, LA, et al. (1994). Efectele captoprilului asupra evenimentelor ischemice după infarctul miocardic. Rezultatele studiului de supraviețuire și mărire ventriculară. SALVAȚI anchetatorii. Tiraj, 90, 1731-1738.

Nishioka., şi colab. (2007). Eplerenona atenuează fibroza miocardică la șoarecele hipertensiv indus de angiotensină II. J Cardiovasc Pharmacol, 49, 261-268.

Seed, A., şi colab. (2007). Efectele neuroumorale ale noului inhibitor de renina activ pe cale orală, aliskiren, în insuficiența cardiacă cronică. Euro J Heart Fail, 9, 1120-1127.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Gallup, DS, et al. (2004). Inițierea carvedilolului înainte de externare la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă decompensată. J Am Coll Cardiol, 43, 1534-1541.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2007). Utilizarea carvedilolului la externare la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită. Am Heart J, 153, 82e1M-82e11.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2008). Influența continuării sau retragerii beta-blocantelor asupra rezultatelor la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 52, 190-199.

Anchetatorii CIBIS-II. (1999). Studiul II al bisoprololului insuficienței cardiace (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Cleland, JG, Alamgir, F., Nikitin, NP, și colab. (2001). Care este managementul medical optim al insuficienței cardiace ischemice? Prog Cardiovasc Dis, 43, 433-455.

Anchetatorii Capricorn. (2001). Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet, 357, 1385-1390.

Bristow, MR, Anderson, FL, Port, JD, și colab. (1991). Diferențele în mecanismele neuroefectoare beta-adrenergice în cardiomiopatia dilatativă ischemică versus idiopatică. Circulation, 84, 1024-1039.

Bristol, MR (2000). Blocarea receptorilor beta-adrenergici în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 101, 558-569.

Panelul de experți NCEP. (2001). Rezumat executiv al celui de-al treilea raport al grupului de experți al grupului național de educație privind colesterolul (NCEP) privind detectarea, evaluarea și tratamentul colesterolului crescut în sânge la adulți (panoul III de tratament pentru adulți). JAMA, 285, 2486-2497.

Sacks, FM, Pfeffer, MA, Moye, LA, et al. (1996). Efectul pravastatinei asupra evenimentelor coronariene după infarct miocardic la pacienții cu niveluri medii de colesterol. N Engl J Med, 335, 1001-1009.

Kjekshus, J., Pedersen, TR, Olsson, AG, et al. (1997). Efectele simvastatinei asupra incidenței insuficienței cardiace la pacienții cu boală coronariană. J Card Fail, 3, 249-254.

Khush, KK, Waters, DD, Bittner, V., și colab. (2007). Efectul dozei mari de atorvastatină asupra spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă. Circulation, 115, 576-583.

Scirica, BM, Morow, DA, Cannon, CP, et al. (2006). Terapia intensivă cu statine și riscul de spitalizare pentru insuficiență cardiacă după un sindrom coronarian acut în studiul PROVE IT-TIMI 22. J Am Coll Cardiol, 47, 2326-2331.

Go, AS, Lee, WY, Yang, J. și colab. (2006). Terapia cu statine și riscurile de deces și spitalizare în insuficiența cardiacă cronică. JAMA, 296, 2105-2111.

Foody, JM, Shah, R., Galusha, D. și colab. (2006). Statine și mortalitate în rândul pacienților vârstnici internați cu insuficiență cardiacă. Circulation, 113, 1086-1092.

Fukuta, H., Sane, DC, Brucks, S., et al. (2005). Terapia cu statine poate fi asociată cu o mortalitate mai mică la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. Circulation, 112, 357-363.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Anchetatorii GISSI-HF. (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Lancet, 372, 1231-1239.

Anchetatorii GISSI-Prevenzione. (1999). Suplimentarea alimentară cu acizi grași polinesaturați n-3 și vitamina E după infarct miocardic. Lancet, 354, 447-455.

Yamagishi, K., Iso, H., Date, C., și colab. (2008). Pește, acizi grași polinesaturați n-3 și mortalitate din cauza bolilor cardiovasculare într-o cohortă națională de bărbați și femei japoneze. J Am Coll Cardiol, 52, 988-996.

Anchetatorii GISSI-HF. (2008). Efectul acizilor grași polinesaturați n-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Lancet, 372, 1223-1230.

Smith, SC, Allen, J., Blair, SN, et al. (2006). Ghidurile AHA/ACC pentru prevenirea secundară pentru pacienții cu boli coronariene și alte boli vasculare aterosclerotice. J Am Coll Cardiol, 47, 2130-2139.

Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, SR, și colab. (2001). Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med, 345, 494-502.

MacIntrye, IM, Jhund, PS și McMurray, JV (2005). Aspirina inhibă răspunsul vasodilatator acut arterial și venos la captopril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Cardiovasc Drugs Ther, 19, 261-265.

Hays, AG, Sacco, RL, Rundek, T., et al. (2006). Disfuncția sistolică a ventriculului stâng și riscul de accident vascular cerebral ischemic la o populație multietnică. Stroke, 37, 1715-1719.

Cleland, JGF, Findlay, I., Jafri, S., et al. (2004). Studiul warfarină/aspirina în insuficiența cardiacă. Am Heart J, 148, 157-164.

Cokkinos, DV, Haralabopoulos, GC, Kostis, JB, et al. (2006). Eficacitatea terapiei antitrombotice în insuficiența cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 8, 428-432.

Jones, RH, Velazquez, EJ, Michler, RE, et al. (2009). Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucție ventriculară chirurgicală. N Engl J Med, 360, 1705-1717.

Tsuyuki, RT, Shrive, FM, Galbraith, D. și colab. (2006). Revascularizare la pacientii cu insuficienta cardiaca. Can Med Assoc J, 175, 361-373.

Steg, PG, Kerner, A., Van de Werf, F., et al. (2008). Impactul revascularizării în spital cu sindrom coronarian acut fără supradenivelare și insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 118, 1163-1171.

Hochman, JS, Sleeper, LA, Webb, JS și colab. (2006). Revascularizare precoce și supraviețuire pe termen lung în șocul cardiogen care complică infarctul miocardic acut. JAMA, 295, 2511-2515.

Adăugați Flaherty, JD, Rossi, JS, Fonarow, GC și colab. (2009). Influența angiografiei coronariene asupra utilizării terapiilor la pacienții cu sindroame de insuficiență cardiacă acută: constatări din OPTIMIZE-HF. Am Heart J, 157, 1018-1025.

Zipes, DP, Camm, AJ, Borggrefe, M., et al. (2006). Ghidurile ACC/AHA/ESC 2006 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association și al comitetului Societății Europene de Cardiologie pentru ghiduri de practică. J Am Coll Cardiol, 48, e247-e346.

McAlister, FA, Ezekowitz, J., Hooton, N., et al. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă pentru pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng: o revizuire sistematică. JAMA, 297, 2502-2514.

Trichon, BH, Felker, GM, Shaw, LK și colab. (2003). Relația dintre frecvența și severitatea insuficienței mitrale cu supraviețuirea la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă. Am J Cardiol, 91, 538-543.

Acker, MA, Bolling, S., Shemin, RJ, et al. (2006). Chirurgia valvei mitrale în insuficiența cardiacă: perspective din studiul clinic Acorn. J Thorac Cardiovasc Surg, 132, 568-577.

Bishay, ES, McCarthy, PM, Cosgrove, DM și colab. (2000). Chirurgia valvei mitrale la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă. Eur J Cardiothorac Surg, 17, 213-221.

Webb, JG, Harnek, J., Munt, BI, și colab. (2006). Anuloplastie mitrală percutanată transvenoasă. Circulation, 113, 851-855.

Fedak, PWM, McCarthy, PM și Bonow, RO (2008). Concepte și tehnologii în evoluție în repararea valvei mitrale. Circulation, 117, 963-974.

Athanasuleas, CL, Buckberg, GD, Stanley, AWH și colab. (2004). Restaurarea ventriculară chirurgicală în tratamentul insuficienței cardiace congestive datorată dilatației ventriculare post-infarct. J Am Coll Cardiol, 44, 1439-1445.

Velazquez, EJ, Lee, KL, O'Connor, CM, et al. (2007). Motivul și designul tratamentului chirurgical pentru insuficiența cardiacă ischemică (STICH). J Thorac Cardiovasc Surg, 134, 1540-1547.

CAPITOLUL 24

Insuficiența cardiacă ca o consecință a cardiomiopatiei dilatate

Biykem Bozkurt

Termenul „cardiomiopatie dilatată" (DCM) se referă la un spectru de afecțiuni miocardice eterogene (Tabelul 24-1) care sunt caracterizate prin dilatare ventriculară și contractilitate miocardică deprimată în absența condițiilor anormale de încărcare (cum ar fi hipertensiunea sau boala valvulară) sau boala cardiacă ischemică suficientă pentru a provoca afectarea cardiopatiei globale. cel mai mare grup de tulburări miopatice care sunt responsabile de insuficiența cardiacă sistolice. Într-adevăr, peste 75 de boli specifice pot produce un fenotip cardiomiopatic dilatat. Astfel, DCM poate fi considerată calea comună finală pentru o multitudine de tulburări cardiace care fie lezează mușchiul inimii, fie, alternativ, perturbă capacitatea miocardului de a genera forță și, ulterior, de a provoca dilatarea camerei.

În practica clinică și studiile multicentrice recente în insuficiența cardiacă, cauza insuficienței cardiace a fost adesea clasificată în două categorii: cardiomiopatie ischemică și nonischemică, iar termenul „DCM" a fost folosit în mod interschimbabil cu „cardiomiopatie nonischemică". Deși această abordare poate fi practică, are anumite dezavantaje. Nu reușește să recunoască faptul că termenul „cardiomiopatie nonischemică" poate include cardiomiopatii datorate supraîncărcării de volum sau presiune – cum ar fi hipertensiunea sau boala valvulară a inimii – care nu sunt acceptate în mod convențional sub definiția DCM.1

EPIDEMIOLOGIA CARDIOMIOPATIEI DILATATE

Incidența raportată a DCM variază anual între 5 și 8 cazuri la 100.000 de locuitori. Incidența adevărată poate fi subestimată din cauza subraportării sau subdetectării cazurilor asimptomatice de DCM, care pot apărea la 50% până la 60% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă. În cele mai multe studii multicentre, randomizate în insuficiență cardiacă, aproximativ 30% până la 40% dintre pacienții înscriși au cardiomiopatie dilatată neischemică.2-3 Conform Registrului național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE), una dintre cele mai mari baze de date privind insuficiența cardiacă acută, 47% dintre pacienții internați în spitalul cu prevalență insuficiență cardiacă non-ischemică de vârstă4. de DCM în Statele Unite este în medie de 36 de cazuri la 100.000 de locuitori și DCM reprezintă 10.000 de decese anual.5

Comparativ cu albii, afro-americanii au aproape o creștere de trei ori a riscului de a dezvolta DCM. Acest risc crescut de a dezvolta DCM la afro-americani nu se explică prin diferențele de hipertensiune arterială, fumatul de țigară, consumul de alcool sau factori socioeconomici.6 Mai mult, afro-americanii au un risc de aproximativ 1,5 până la 2,0 ori mai mare de a muri din cauza DCM în comparație cu albii de vârstă egală cu DCM. Deși nu se cunosc motivele pentru aceste diferențe, există mai multe explicații potențiale, inclusiv diferențe în predispoziția genetică, cauza insuficienței cardiace, numărul de factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace, rata de progresie a insuficienței cardiace, accesul la îngrijiri medicale și/sau diferențele de răspuns la terapie. Date recente din cel de-al doilea studiu privind insuficiența cardiacă vasodilatatoare (V-HeFT II),7 Evaluarea beta-blocantelor trial de supraviețuire8 și Studiile privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD)9 sugerează că pacienții afro-americani cu insuficiență cardiacă ar putea să nu beneficieze de dozele utilizate în mod obișnuit ale terapiilor recomandate în prezent în aceeași măsură.

TABELUL 24—1 I Cauzele cardiomiopatiei dilatate

Idiopat

Cardiomiopatie dilatată idiopatică

Displazia ventriculară dreaptă aritmogenă idiopatică

Familial (ereditar)

Autozomal dominant

cromozomiale X

Polimorfismul

Toxic

Etanol

Cocaină

Adriamicină

Exces de catecolamine

Fenotiazine, antidepresive

Cobalt

monoxid de carbon

Duce

Litiu

Ciclofosfamidă

Methysergide

Inflamator: Cauză infecțioasă

Virale (virusul coxsackie, parvovirusul, adenovirusul, echovirusul, virusul gripal, HIV)

Spirochete (leptospiroza, sifilis)

Protozoare (boala Chagas, toxoplasmoza, trichineloza)

Inflamator: Cauză neinfecțioasă

Boli vasculare de colagen (sclerodermie, lupus eritematos, dermatomiozită, artrită reumatoidă)

Kawasaki

Miocardită de hipersensibilitate

Cardiomiopatie dobândită diverse

Cardiomiopatie postpartum

Obezitatea

Metabolice/Nutriționale

Tiamina

Pelagra Kwashiorkor

Scorbut

Hipervitaminoza D

Deficitul de seleniu

Deficitul de carnitină

Endocrin

Diabet zaharat

Acromegalie

Tireotoxicoza

Mixedemul

uremie

boala Cushing

Feocromocitom

Dezechilibrul electrolitic

Hipofosfatemia

Hipocalcemie

Agenți fiziologici

tahicardie

Insolație

Hipotermie

Radiația

Tulburări autoimune

Studiile ulterioare vor fi utile pentru a defini rolul genului în dezvoltarea și prognosticul DCM.

Înaintarea în vârstă este un factor de risc pentru mortalitatea în insuficiență cardiacă. După cum sa raportat în registrul SOLVD, riscul de deces la 1 an pentru o persoană cu vârsta peste 64 de ani cu insuficiență cardiacă a fost de 1,5 ori mai mare decât pentru subiecții care aveau mai puțin de 64 de ani.

Vârsta înaintată a fost raportată ca un factor de risc independent 373 pentru mortalitatea în DCM în mai multe studii.19 Într-adevăr, Sugrie și colab. au raportat că riscul relativ de deces din cauza DCM I crește cu 0,59 la fiecare 10 ani de vârstă. a insuficienței cardiace CH 24 și a DCM sa îmbunătățit semnificativ în ultimii 20 de ani.21 jp

Prevalența, cauza și prognosticul cardiomiopatiei dilatative pot diferi în funcție de locația geografică și socio-demografia populațiilor afectate. De exemplu, în țările occidentale dezvoltate, cardiomiopatia neischemică dilatată reprezintă aproximativ 30% până la 40% din populația cu insuficiență cardiacă gj, dintre care cardiomiopatia idiopatică este cea mai frecventă cauză. Prevalența DCM în Japonia pare să fie de aproximativ jumătate, iar în Africa și America Latină aproximativ dublu față de cea a populațiilor occidentale.22 Pe măsură ce populațiile trec prin tranziții epidemiologice, socioeconomice și modificări de îngrijire a sănătății, caracteristicile DCM vor continua să se schimbe. Eșecul tratamentului și eradicarea SIDA la nivel global și în special în Africa, prevalența în creștere a abuzului de etanol sau de substanțe în țările occidentale, dezvoltarea obezității, noile tendințe

metabolice și alimentare în America de Nord și succesul în tratamentul bolilor protozoare în America Latină vor continua să joace un rol dinamic în epidemiologia DCM.

o

ISTORIA NATURALĂ A DILATĂRII |

CARDIOMIOPATIE

Istoria naturală a DCM nu este bine stabilită din două motive: în primul rând, după cum s-a menționat la început, DCM reprezintă un spectru eterogen de tulburări miocardice care pot progresa fiecare în ritmuri diferite23, iar în al doilea rând, debutul bolii poate fi insidios, în special în cazul cardiomiopatiilor dilatate familiale și/sau idiopatice. Într-adevăr, aproximativ 4% până la 13% dintre pacienții cu DCM vor avea disfuncție ventriculară stângă (LV) asimptomatică și dilatare VS. Pentru acești pacienți, prognosticul general este neclar. Cu toate acestea, odată ce pacienții cu DCM devin simptomatici, dovezile disponibile sugerează că prognosticul este relativ prost, cu 25% mortalitate la 1 an și 50% mortalitate la 5 ani (Figura 24-1).19 Cauza morții pare să fie în primul rând insuficiența pompei la aproximativ 70% dintre pacienții cu DCM, în timp ce pacienții cu moarte subită cardiacă reprezintă aproximativ 0% din toate decesele cu DCM3. Cu toate acestea, trebuie recunoscut faptul că multe dintre studiile de istorie naturală ale DCM au fost efectuate înainte ca inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și P-blocantele să fie utilizați în mod obișnuit. Studii mai recente sugerează că prognosticul pentru pacienții cu DCM și dilatarea ușoară a VS poate fi mai favorabil, reflectând probabil un diagnostic mai precoce și un tratament mai bun.20 Mai mult, trebuie recunoscut că aproximativ 25% dintre pacienții cu DCM cu debut recent al simptomelor de insuficiență cardiacă se vor îmbunătăți spontan, inclusiv pacienții care au fost trimiși pentru transplant cardiac. decompensarea au în general șanse mai mici de recuperare.24

După cum se arată în caseta 24-1, există o serie de alți parametri care prezic un prognostic prost la pacienții cu DCM, inclusiv mărirea ventriculului stâng și drept, fracția de ejecție a ventriculului stâng și drept, galop S3 persistent, insuficiență cardiacă dreapta, presiuni de umplere crescute ale VS, insuficiență mitrală moderată până la severă, hipertensiune pulmonară degreculară la primul sau al doilea bloc de ECG la ventricul stâng. bloc de ramură sau întârziere marcată a conducerii intraventriculare, tahicardie ventriculară recurentă, variabilitate redusă a frecvenței cardiace, potențiale tardive ale QRS în semnalul EKG mediu, miocitoliza

ra

>

£

Z3 CO

FIGURA 24-1 Supraviețuirea pacienților cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică în șapte serii publicate (A la G). n = numărul de pacienți înscriși. Pentru a identifica fiecare serie specifică, vă rugăm să consultați articolul lui Dec și Fuster.26 (Dec GW, Fuster V. Idiopathic dilated cardiomyopathy. N Engl J Med 1994;331:1564-1575, reprodus cu permisiunea New England Journal of Medicine.)

CASETA 24—1 Factori care prezic un prognostic prost la pacienții cu cardiomiopatie dilatată

Mărirea ventriculului stâng

Mărirea ventriculului drept

Fracția de ejecție a ventriculului stâng și drept

Presiuni de umplere LV ridicate

Galop S3 persistent Insuficiență cardiacă pe partea dreaptă Hipertensiune pulmonară

Insuficiență mitrală moderată până la severă

Constatări ECG: bloc atrioventricular de gradul I sau II sau LBBB

Tahicardie ventriculară recurentă

Variabilitatea ritmului cardiac redus

Potențialele tardive ale QRS în semnalul EKG mediu

Miocitoliza la biopsie endomiocardică

Niveluri crescute de neurohormoni (BNP, NE, PRA și ET-1)

Niveluri crescute de citokine (TNF-a și IL-6)

Creșterea nivelurilor serice de CK/MB, troponina T, troponina I Consumul maxim de oxigen <10-12 mL/kg/min Răspuns contractil redus cu dobutamina Sodiu seric <137 mmol/L

Clasa avansată a Asociației Inimii din New York

Vârsta avansată (>64 ani)

la biopsia endomiocardică, niveluri crescute de neurohormoni (norepinefrină, activitate renină plasmatică, peptidă natriuretică atrială, peptidă natriuretică cerebrală și endotelină-1), niveluri crescute de citokine (factor de necroză tumorală a și interleukină-6), creștere persistentă a markerilor de moarte ai celulelor T miocardice și creșterea nivelului seric al miocardiei. Creatin kinaza MB2/MB1 consum maxim de oxigen mai mic de 10 până la 12 ml/kg/min, sodiu seric mai mic de 137 mmol/L, clasa New York Heart Association, vârsta peste 64 de ani și răspunsul contractil redus cu dobutamina. nu este ușor de apreciat. În cele

din urmă, trebuie subliniat că afecțiunile comorbide, precum diabetul și hipertensiunea, cresc riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă de aproximativ cinci ori.

Cardiomiopatie ischemică versus dilatată

În practica generală și studiile de cercetare clinică, termenul „cardiomiopatie ischemică" este definit ca cardiomiopatie datorată bolii cardiace ischemice. Clasificarea cardiomiopatiilor propusă de grupul operativ OMS/ISFC în 1995,1 definește însă cardiomiopatia ischemică ca „o cardiomiopatie dilatată cu performanță contractilă afectată care nu se explică prin amploarea bolii coronariene sau a leziunii ischemice" rezervată procesului de remodelare a miocardului neinfarct. În acest capitol, vom folosi termenul „cardiomiopatie ischemică" definit ca cardiomiopatie datorată bolii cardiace ischemice, mai degrabă decât definiția grupului operativ OMS/ISFC.

Studiile clinice existente sugerează că pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică au o mortalitate totală mai scăzută.25 Riscul de moarte subită cardiacă, totuși, pare a fi relativ mai mare la pacienții cu DCM în unele studii.25 Beneficiul tratamentului diferențial observat la pacienții cu DCM în comparație cu pacienții cu cardiomiopatie ischemică care a fost observat la mai multe medicamente randomizate, cum ar fi trigoronă27 fie diferențele terapeutice între insuficiența cardiacă ischemică și nonischemică. Rapoarte anterioare similare privind diferențele de supraviețuire cu p-blocante28 sau amlodipină29 la pacienții cu cardiomiopatie dilatată, dar nu ischemică, nu au fost reproduse în studiile ulterioare randomizate la scară largă2-28, în care beneficiul a fost similar atât la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică, cât și la pacienții neischemic. Acest lucru a ridicat întrebarea dacă există cu adevărat o diferență în răspunsul la tratament în funcție de cauza insuficienței cardiace. Pe de altă parte, absența unei definiții riguroase a „insuficienței cardiace nonischemice" în multe studii poate explica această discrepanță și poate face interpretarea rezultatelor dificilă. Studii ulterioare pentru a clarifica efectele cauzei insuficienței cardiace ar putea fi deosebit de importante pentru a obține beneficii suplimentare ale tratamentului în plus față de strategiile de tratament convenționale care vizează insuficiența cardiacă ca o singură entitate de boală.

FIziopatologie

Cardiomiopatia dilatată poate fi privită ca o tulburare progresivă inițiată după un „eveniment indice" care fie dăunează mușchiului inimii, cu o pierdere rezultată a miocitelor cardiace funcționale, fie perturbă, alternativ, capacitatea miocardului de a genera forță, împiedicând astfel inima să se contracte în mod normal. Acest eveniment indice poate avea un debut brusc, ca în cazul expunerii acute la toxine, sau poate avea un debut gradual sau insidios, ca în cazul presiunii hemodinamice sau suprasolicitarii de volum, sau poate fi ereditar, ca în cazul multor cardiomiopatii familiale. Indiferent de natura evenimentului instigator, caracteristica care este comună fiecăruia dintre aceste evenimente index este că toate, într-un fel, produc o scădere a capacității de pompare a inimii. Anomaliile anatomice și fiziopatologice care apar în remodelarea VS sunt discutate în Capitolul 15. Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă au, în general, dilatarea tuturor celor patru camere ale inimii

(Figura 24-2). În ciuda faptului că există subțierea peretelui VS la pacienții cu DCM, există o hipertrofie masivă la nivelul inimii intacte și la nivelul miocitului cardiac, care are un aspect caracteristic alungit care se observă în miocitele obținute din inimi supuse unei suprasolicitari cronice de volum (Figura 24-3). Arterele coronare sunt de obicei normale în DCM, deși trebuie subliniat că „cardiomiopatiile ischemice" în stadiu terminal pot avea și un fenotip dilatat. Valvele cardiace sunt anatomic normale; cu toate acestea, există de obicei dilatare tricuspidiană și inelară mitrală din cauza măririi cavității,

distorsiunea aparatului subvalvular și întinderea mușchilor papilari dând naștere la regurgitare valvulară. Trombii intracavitari sunt frecventi de obicei în apexul ventricular.

Boli miocardice care se prezintă sub formă de cardiomiopatie dilatată

După cum se arată în Figura 24-4, cele mai frecvente cauze ale DCM sunt idiopatice, alcoolice/toxice, inflamatorii, familiale și diverse (cauze inflamatorii neinfecțioase, dobândite, metabolice și nutriționale). Cu toate acestea, trebuie recunoscut faptul că prevalența exactă a diferitelor forme de cardiomiopatie dilatativă va varia în funcție de demografia populației de pacienți. În secțiunea care urmează, vom trece în revistă diferitele cauze specifice care duc la dezvoltarea DCM.

Cardiomiopatie dilatată idiopatică

Deși termenul „cardiomiopatie dilatată idiopatică" a devenit sinonim cu cel de cardiomiopatie dilatată în unele cuvinte ale insuficienței cardiace, termenul „idiopatic" a fost

inițial destinat să caracterizeze subgrupul de pacienți cu DCM la care nu a fost evidentă nicio cauză etiologică cunoscută pentru dilatarea ventriculară și contractilitatea miocardică deprimată. Cu toate acestea, odată cu creșterea sofisticarii testelor de diagnosticare, clinicienii au devenit conștienți de faptul că multe cazuri de așa-numită cardiomiopatie dilatată idiopatică pot apărea ca rezultat al mutațiilor moștenite și/sau spontane ale genelor care reglează structura și/sau funcția cardiacă, cum ar fi genele pentru proteinele citoscheletice, sau ca o consecință a hipertensiunii arteriale sau a bolii autoimune, a bolii nediagnosticate virale sau a bolii autoimune. expunere. Cu toate acestea, în contextul prezentului capitol, folosim terminologia cardiomiopatiei dilatative idiopatice pentru a ne referi la acei pacienți cu DCM a căror cauză etiologică rămâne necunoscută. După cum se arată în Figura 24-4, cardiomiopatia dilatată idiopatică reprezintă cel mai mare subgrup de pacienți cu DCM; cu toate acestea, după cum sa menționat anterior, este probabil ca proporția de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică să scadă odată cu o sofisticare crescută a testelor de diagnostic.

Cardiomiopatie familială

Există tot mai multe dovezi că multe cazuri de cardiomiopatii dilatate „idiopatice" diagnosticate anterior au o bază genetică. Se estimează că cel puțin 20% până la 30% din

cazurile de cardiomiopatie dilatativă sunt familiale. Acest subiect este discutat în detaliu în capitolul 27.

Cardiomiopatie alcoolică/toxică

Cardiomiopatie alcoolică. Alcoolismul cronic este una dintre cele mai importante cauze ale cardiomiopatiei dilatative în lumea occidentală.30 Se estimează că două treimi din populația adultă consumă alcool într-o oarecare măsură și mai mult de 10% sunt consumatori intensi. În Statele Unite, la ambele sexe și la toate rasele, consumul intens de alcool pe termen lung (de orice tip de băutură) a fost citat drept principala cauză a unei cardiomiopatii dilatative nonischemice de către unii investigatori.30 O mare proporție de alcoolici cronici demonstrează afectarea funcției cardiace. Diagnosticul clinic al cardiomiopatiei alcoolice poate fi pus atunci când disfuncția și dilatarea biventriculară sunt observate în mod persistent la un băutor intens, în absența altor cauze cunoscute pentru boala miocardică. Astfel diagnosticul de cardiomiopatie alcoolică rămâne un diagnostic de excludere. Prevalența cardiomiopatiei alcoolice este variabilă și variază de la 23% la 40%. Cardiomiopatia alcoolică apare cel mai frecvent la bărbații cu vârste cuprinse între 30 și 55 de ani, care au fost mari consumatori de alcool de mai mult de 10 ani. Femeile reprezintă aproximativ 14% din cazurile de cardiomiopatie alcoolică, dar femeile pot fi mai vulnerabile la dezvoltarea cardiomiopatiei legate de alcool, deoarece s-a raportat că cardiomiopatia alcoolică se dezvoltă la femeile cu o expunere totală mai mică la alcool în comparație cu bărbații30.

376 de bărbați și femei afro-americani în comparație cu bărbați și femei albi cu cardiomiopatie alcoolică. 30 Chiar înainte de insuficiența cardiacă evidentă E, disfuncția contractilă a VS poate fi demonstrată la alcoolici. Deși boala alcoolică cronică a ficatului și insuficiența cardiacă de obicei nu sunt observate clinic la același pacient, pacienții cirotici pot prezenta disfuncție CH 24 LV asimptomatică, caz în care fibrilația atrială este de obicei manifestarea inițială de prezentare a disfuncției cardiace. Punctul în care aceste anomalii apar pe parcursul vieții unui individ de băut, astfel încât anomaliile pot fi numite cardiomiopatie dilatativă, nu este bine stabilit și este foarte individualizat.

Riscul de a dezvolta cardiomiopatie alcoolică pare să fie legat atât de aportul mediu zilnic de alcool, cât și de durata consumului de alcool. În general, pacienții alcoolici care consumă mai mult de 90 g de alcool pe zi (aproximativ șapte până la opt băuturi standard pe zi) timp de mai mult de 5 ani sunt expuși riscului de a dezvolta cardiomiopatie alcoolică asimptomatică. Pe de altă parte, consumul ușor până la moderat de alcool a fost raportat recent a fi protector împotriva dezvoltării insuficienței cardiace în populația generală. Potrivit Framingham Heart Study, consumul moderat de alcool nu este asociat cu un risc crescut de insuficiență cardiacă congestivă și, de fapt, pare a fi protector împotriva dezvoltării insuficienței cardiace congestive. utilizat cu moderație, dar dăunător în altele, mai ales atunci când este utilizat în exces pe perioade mai lungi de timp) sugerează că durata expunerii și susceptibilitatea genetică individuală joacă un rol important în patogeneză. DCM persistentă se dezvoltă la doar 1% până la 2% dintre consumatorii cronici de alcool,

iar rolul predispoziției genetice sau prezența unor factori cardiovasculari sinergici precum hipertensiunea sau aritmiile în dezvoltarea cardiomiopatiei legate de alcool nu sunt clare în prezent.

Studiile pe animale de experiment au demonstrat că atât administrarea acută cât și cronică de etanol afectează contractilitatea cardiacă. Alcoolul are ca rezultat deprimarea acută și cronică a contractilității miocardice chiar și atunci când este ingerat de indivizi normali în cantități consumate în timpul consumului de alcool social.33 Mecanismele compensatorii precum vasodilatația sau stimularea simpatică pot masca efectele depresive miocardice acute directe ale alcoolului. În ciuda efectelor nocive cunoscute ale alcoolului, a fost dificil să se producă insuficiență cardiacă la modelele animale în care a fost administrat etanol. Astfel, relația directă de cauzalitate dintre consumul de alcool și dezvoltarea cardiomiopatiei nu a fost demonstrată riguros în modelele experimentale, în ciuda relației clinice de mult recunoscută între consumul de alcool și dezvoltarea DCM. Fiziopatologia și progresia cardiomiopatiei alcoolice sunt complexe și implică modificări în multe aspecte ale funcției miocitelor. Mecanismele potențiale care au fost invocate pentru a explica funcția miocardică deprimată includ efectele toxice directe ale alcoolului asupra mușchilor striați, deoarece majoritatea alcoolicilor au manifestări de miopatie scheletică și cardiomiopatie. Schimbări ale expresiei relative a lanțului greu al proteinelor contractile a-miozină la p-MHC au fost raportate la modelele animale după expunerea la etanol.30 Alcoolul și metabolitul său acetaldehida pot provoca, de asemenea, modificări ale homeostaziei celulare a calciului, magneziului sau fosfatului. Efectele toxice ale acetaldehidei sau formarea de esteri etilici ai acizilor grași pot afecta, de asemenea, fosforilarea oxidativă mitocondrială. În toxicitatea acută a etanolului, pot apărea leziuni ale radicalilor liberi și/sau ischemie, posibil datorită activității crescute a xantinoxidazei sau, respectiv, stimulării p-adrenergice. În plus, etanolul și metaboliții săi interferează cu numeroase funcții membranare și celulare, cum ar fi transportul

FIGURA 24-5 Microscopia electronică a cardiomiocitelor la pacienții cu cardiomiopatie alcoolică evidențiind prezența nucleilor cu mitocondrii acumulate în miezul lor, asociate cu deplasarea cromatinei la periferia nucleului. (Din Bakeeva LE, Skulachev VP, Sudarikova YV, et al. Mitocondriile intră în nucleu [o problemă suplimentară în alcoolismul cronic]. Biochemistry (Mosc) 2001;66(12):1335-1341, reprodus cu permisiunea Biochemistry.)

și legarea calciului, respirația mitocondrială, metabolismul lipidelor, sinteza proteinelor miocardice, transducția semnalului și cuplarea contracției excitației.34 Atât probele de autopsie, cât și de biopsie endomiocardică de la pacienții cu cardiomiopatie alcoolică dezvăluie umflătură mitocondrială marcată, cu fragmentare a cristelor, umflare a miticulumului endoplasmic în entrado, umflarea mitocondrială. promovând potențial atacul mitocondriilor de către proteinele nucleare și atacul ADN-ului nuclear de către proteinele

spațiului intermembranar mitocondrial35, dezorganizarea citoscheletului și distrugerea miofibrilelor (Figura 24-5). Mai multe studii sugerează că consumul excesiv de alcool alterează atât producția și funcționarea limfocitelor, cât și a granulocitelor, ridicând posibilitatea ca leziunile miocardice secundare consumului prelungit de alcool să inițieze mecanisme autoreactive comparabile cu cele observate în miocardita virală sau idiopatică. Punctul în care modificările mitocondriale, reticulului sarcoplasmatic, proteinei contractile și homeostazia calciului culminează cu disfuncția intrinsecă a celulelor este incomplet înțeles. Există mai multe rapoarte timpurii care susțin rolul pierderii miocitelor ca mecanism final care stă la baza disfuncției cardiace induse de alcool. Sa raportat că aplicarea factorului de creștere asemănător insulinei (IGF)-1 atenuează efectele apoptotice ale etanolului în culturile primare de celule miocite neonatale.30

Rapoarte recente sugerează că anumite trăsături genetice influențează apariția, patogeneza și progresia cardiomiopatiei alcoolice, ceea ce poate explica variațiile interindividuale ale sensibilității miocardului la afectarea miocardică indusă de alcool. În plus, deficiențele nutriționale, de obicei deficitul de tiamină, pot juca un rol aditiv la deteriorarea miocardică directă a etanolului. Astfel cardiomiopatia care se dezvoltă în urma consumului cronic de alcool poate fi de origine multifactorială.

Managementul pacienților cu cardiomiopatie alcoolică începe cu abstinența totală de la alcool, în plus față de managementul convențional al insuficienței cardiace, așa cum este descris mai târziu. În prezent, nu există studii de farmacoterapie specifice la pacienții cu cardiomiopatie alcoolică, altele decât terapia standard a insuficienței cardiace; cu toate acestea, există numeroase rapoarte care detaliază reversibilitatea disfuncției VS depresive după încetarea consumului de alcool.36 Multe programe de insuficiență cardiacă limitează consumul de băuturi alcoolice la cel mult băutură alcoolică servită zilnic pentru toți pacienții cu disfuncție VS, indiferent dacă cauza este sau nu legată de alcool. insuficiența cardiacă se ameliorează după abstinență.36 Cu toate acestea, prognosticul general rămâne prost, cu o mortalitate de 40% până la 50% în 3 până la 6 ani, dacă pacientul nu este abstinent.30 Supraviețuirea este semnificativ mai scăzută la pacienții care continuă să bea în comparație cu pacienții cu DCM idiopatică sau pacienții cu cardiomiopatie alcoolică care se abțin30.

Cardiomiopatie cu cocaină. Abuzul pe termen lung de cocaină, un medicament care provoacă blocarea recaptării norepinefrinei în sistemul nervos postsinaptic și posibila eliberare presinaptică de dopamină și norepinefrină, poate duce la cardiomiopatie dilatativă chiar și fără prezența bolii coronariene, a vasculitei sau a leziunilor miocardice regionale. Aceasta a fost denumită „cardiomiopatie legată de cocaină" și poate reflectă toxicitatea directă a cocainei asupra miocardului. Funcția VS deprimată a fost raportată la 4% până la 9% dintre consumatorii asimptomatici de cocaină.38 În mod similar, Om și colab. au raportat că 18% dintre consumatorii de cocaină care au suferit cateterism cardiac aveau artere coronare normale cu fracțiune de ejecție scăzută și hipokinezie globală.39

Evaluarea cardiovasculară a unui pacient cu abuz de cocaină reflectă de obicei următoarele: Electrocardiograma poate evidenția creșterea tensiunii QRS, repolarizare precoce, modificări ST-T ischemice sau nespecifice sau unde Q patologice. Pot fi observate episoade de supradenivelare a ST în timpul monitorizării Holter. O ecocardiogramă evidențiază de obicei hipertrofie VS. Anomaliile de mișcare a peretelui segmentar sugerează de obicei leziuni miocardice; cu toate acestea, după cum sa menționat anterior, aproximativ 18% dintre pacienții cu abuz de cocaină manifestă hipokinezie globală și funcția miocardică deprimată. Cateterismul cardiac la acești pacienți poate evidenția coronare normale sau o boală coronariană ușoară nu suficient de semnificativă pentru a explica amploarea disfuncției miocardice. Cu toate acestea, ateroscleroza coronariană accelerată, vasculita coronariană, spasmul coronarian sau tromboza coronariană sunt probabil constatări mai frecvente în bolile cardiace legate de cocaină.

Cocaina poate produce disfuncție VS prin efectele sale toxice directe asupra miocardului prin provocarea spasmului arterial coronarian (și, prin urmare, ischemiei miocardice) și prin cauzarea eliberării crescute de catecolamine, care pot fi direct toxice pentru miocitele cardiace. Aceste efecte vor scădea aportul de oxigen miocardic și pot crește cererea dacă ritmul cardiac și tensiunea arterială cresc. Efectele vasoactive ale cocainei se complică în continuare cu agregarea trombocitară sporită, formarea de anticorpi anticardiolipină și eliberarea endotelială a vasoconstrictorilor puternici, cum ar fi endotelina-1. Reglarea crescută a inhibitorilor de activare a plasminogenului din țesut, creșterea agregării plachetare și scăderea fibrinolizei de către cocaină predispun la tromboză coronariană și/sau la boli microvasculare.38 Miocardita cu limfocite inflamatorii și eozinofile a fost, de asemenea, raportată la 20% dintre pacienții care au murit din cauze naturale sau omucidere, la care a fost detectată posibilitatea de hipersensibilitate a cocaritei. din cauza cocainei sau a contaminanților asociați.40 Alternativ, miocardita poate apărea direct ca răspuns la necroza care este cauzată de cocaină. La pacienții cu abuz de cocaină au fost raportate focare împrăștiate de necroză a miocitelor, necroză a benzii de contracție și focare de fibroză a miocitelor. În plus, studiile experimentale și rapoartele de cazuri clinice sugerează că cocaina poate provoca, de asemenea, aritmii letale. Cocaina prelungește repolarizarea printr-un efect deprimant asupra curentului de potasiu și poate genera devreme după depolarizări.38

În afară de abstinență, se cunosc foarte puține lucruri despre tratamentul disfuncției cardiace induse de cocaină. Într-adevăr, există rapoarte de caz de reversibilitate a funcției cardiace după încetarea consumului de droguri. La pacienții care dezvoltă cardiomiopatie, terapia tradițională pentru disfuncția VS este adecvată. Având în vedere că o parte din toxicitatea cocainei este cauzată de excesul de catecolamine și/sau ischemia miocardică, utilizarea agenților P-adrenergici de blocare a părut a fi un tratament logic, atât în ceea ce privește prevenirea progresiei ulterioare a bolii, cât și pentru tratarea aritmiilor ventriculare care sunt predispuse să se dezvolte în acest cadru. În urmă cu două decenii, tratamentul efectelor cardiovasculare induse de cocaină a favorizat utilizarea de P-blocante, în special propranolol. Pe măsură ce utilizarea clinică a propranololului a crescut, au început să iasă la suprafață rapoarte de accentuare a hipertensiunii induse de cocaină și a

ischemiei miocardice, dând vina pe efectele fără opoziție ale P-blocantelor. Deși aceste rapoarte au fost izolate, utilizarea de rutină a propranololului și, ulterior, a tuturor blocanților P-adrenergici a scăzut până la punctul în care blocantele P au fost considerate relativ contraindicate în tratarea urgențelor cardiovasculare induse de cocaină. Rezultatul final este că o întreagă generație de agenți de blocare P-adrenergici puternici și selectivi a fost trecută cu vederea, atât pentru tratamentul acut, cât și pentru cel cronic al bolilor cardiace asociate cocainei, din cauza posibilității de „efecte neopuse". Accentul tratamentului s-a mutat de la efectele cardiovasculare la combaterea stimulării nervoase centrale. Drept urmare, benzodiazepinele au fost medicamentul de elecție în tratarea complicațiilor hiperadrenergice sistemice cerebrovasculare și ulterioare ale cocainei, iar nitroprusiatul sau fentolamina fiind susținute pentru efectele vasodilatatoare periferice. Acum devine evident că tratamentul efectelor cardiovasculare ale cocainei ar trebui să implice o abordare multifactorială pentru combaterea atât a sistemului nervos central, cât și a efectelor vasospastice periferice ale cocainei. În acest sens, agenții de blocare P-adrenergici, în special agenții P-blocante cu proprietăți atât de blocare a cât și P, cum ar fi labetalolul sau carvedilolul, pot juca un rol important în tratarea cardiomiopatiei sau insuficienței cardiace cronice asociate cocainei. De asemenea, trebuie remarcat faptul că P-blocantele nu sunt recomandate pentru a fi utilizate în situația acută a sindromului coronarian acut asociat cocainei.

Antraciclina. Cardiotoxicitatea este un efect secundar bine-cunoscut al mai multor medicamente citotoxice, în special al antraciclinelor și poate duce la morbiditate pe termen lung (vezi și capitolul 58). Antraciclinele, cum ar fi doxorubicina (Adriamycin) și dau-norubicina, produc toxicitate cardiacă, posibil prin creșterea generării de radicali liberi de oxigen, factor de activare a trombocitelor, prostaglandine, histamină, calciu și metaboliți hidroxi C-13 sau prin interferarea cu pompa de sodiu și potasiu din sarcolema și transportul electron mitocondrial. Formarea de radicali liberi de oxigen care sunt generați de căile catalizate de fier pare a fi cea mai importantă cale în patogeneza cardiomiopatiei induse de antracicline, deoarece s-a observat că agenții de chelare a fierului care împiedică generarea de radicali liberi de oxigen, cum ar fi dexrazoxanul, sunt cardioprotectori. Prognosticul cardiomiopatiei induse de antracicline se referă la durata tratamentului și la factorii de risc suplimentari preexistenți pentru leziuni miocardice, cum ar fi radiațiile, boala coronariană coexistentă și disfuncția cardiacă preexistentă. În general, pacienții cu cardiomiopatie indusă de antracicline au o supraviețuire mai proastă decât cea observată cu DCM idiopatică (Figura 24-6). Prevenirea leziunilor miocardice induse de antracicline prin utilizarea de „captatori" de radicali liberi și antioxidanți poate reduce cardiotoxicitatea la unii pacienți. Alți agenți chimioterapeutici în cancerul asociați cu complicații de toxicitate cardiacă sunt anticorpul monoclonal trastuzumab (Herceptin), ciclofosfamidă în doză mare,

taxoizi, mitomicina-C, 5-fluorouracil și interferonii. Spre deosebire de toxicitatea cardiacă indusă de antracicline, disfuncția cardiacă legată de trastuzumab nu pare să crească cu doza

cumulativă sau să fie asociată cu modificări ultrastructurale ale miocardului și este în general reversibilă. Acest subiect este discutat mai detaliat în capitolul 58.

Alte toxine miocardice. În plus față de toxinele clasice descrise anterior, așa cum se arată în Tabelul 24-1, există o serie de alți agenți toxici care pot duce la disfuncția VS și insuficiența cardiacă, inclusiv cobaltul și catecolaminele. Un astfel de agent, efedra, care a fost utilizat în scopul îmbunătățirii performanței atletice și al pierderii în greutate, a fost asociat cu o rată ridicată de rezultate adverse grave, inclusiv disfuncția sistolica VS, dezvoltarea insuficienței cardiace și decesele cardiace, ducând în cele din urmă la interzicerea acestui agent de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente.

Cardiomiopatie indusă de inflamație

În ultimii 10 până la 15 ani, au existat dovezi din ce în ce mai mari, care sugerează că inflamația și/sau procesele inflamatorii pot contribui la patogenia generală a cardiomiopatiei dilatative. Mai mult decât atât, există tot mai multe dovezi că proprietățile biologice ale mediatorilor inflamatori, cum ar fi citokinele proinflamatorii, sunt, de asemenea, suficiente pentru a produce un fenotip cardiac dilatat.41 După cum va fi discutat mai târziu și în capitolul 11, atât procesele inflamatorii infecțioase, cât și neinfecțioase pot duce la dezvoltarea DCM. Deși multe infecții și procese neinfecțioase pot avea un impact asupra miocardului și pot duce tranzitoriu la disfuncție sistolică și simptomatologie congestivă, marea majoritate a acestor infecții și procese neinfecțioase nu duc la dezvoltarea DCM. Prin urmare, în secțiunea care urmează, ne vom concentra în primul rând asupra acelor stări de boală care sunt considerate a duce la DCM.

Cardiomiopatie indusă de inflamație: cauze infecțioase

Cardiomiopatie virală. Subiectul miocarditei virale este tratat în detaliu în capitolul 31.

FIGURA 24-6 Supraviețuirea în funcție de diferitele cauze ale cardiomiopatiei dilatative. Într-o cohortă de pacienți cărora li s-a efectuat biopsie endomiocardică ca parte a evaluării insuficienței cardiace din cauza cardiomiopatiei inexplicabile, în comparație cu pacienții cu cardiomiopatie idiopatică, supraviețuirea semnificativ mai bună la pacienții cu cardiomiopatie peripartum și semnificativ mai proastă în rândul pacienților cu cardiomiopatie datorată bolii infiltrative, infecției HIV și miocardiopatiei, infecției HIV și miocardiopatiei boli de inima. (Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Cauze fundamentale și supraviețuire pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie inițial inexplicabilă. N EnglJ Med 2000;342:1077-1084, reprodus cu permisiunea New England Journal of Medicine.)

Sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA). Mai mulți anchetatori au raportat că există o asociere între SIDA și cardiomiopatia dilatativă. Recenziile și studiile publicate înainte de introducerea regimurilor de terapie antiretrovială foarte active au corelat incidența și evoluția infecției cu virusul imunodeficienței umane (HIV) în relație cu cardiomiopatia dilatativă atât la copii, cât și la adulți. Într-o urmărire ecocardiografică de lungă durată efectuată de Barbaro și colab.42, 8% dintre pacienții HIV-pozitivi inițial asimptomatici au fost diagnosticați cu cardiomiopatie dilatativă în timpul urmăririi de 60 de luni. Toți pacienții cu cardiomiopatie dilatativă erau în clasa funcțională III sau IV NYHA. Rata medie anuală de incidență a fost de 15,9 cazuri la 1000 de pacienți. Amploarea imunodeficienței pacienților, așa cum a fost evaluată prin numărul de CD4, a influențat incidența cardiomiopatiei dilatative; în special, a existat o incidență mai mare în rândul pacienților cu un număr de CD4 mai mic de 400 de celule pe milimetru cub.

Ipotezele actuale privind patogeneza cardiomiopatiei asociate cu infecția cu virusul imunodeficienței umane includ infecția celulelor miocardice cu HIV de tip 1 sau coinfecția cu alte viruși cardiotropi, autoimunitatea cardiacă postvirală, disfuncția autonomă, cardiotoxicitatea de la medicamente ilicite și agenții farmacologici (cum ar fi analogii de nucleodină și deficienții nutriționale prelungite), imunosupresie. Recent s-a demonstrat că expresia miocardică țintită a transactivatorului HIV la șoarecii transgenici are ca rezultat cardiomiopatie și leziuni mitocondriale,43 subliniind rolul infecției HIV în sine în cardiomiopatia SIDA. Rolul infecției cu HIV de tip 1 a miocitelor cardiace în dezvoltarea cardiomiopatiei dilatative la HIV nu a fost pe deplin caracterizat. Chiar dacă celulele miocardice umane nu sunt cunoscute că exprimă celule CD4, seriile de autopsie ale persoanelor care decedează din cauza bolilor legate de SIDA demonstrează dovezi histologice de miocardită la aproximativ 50% dintre pacienți.44 Prin tehnici de hibridizare in situ în secțiuni de țesut cardiac, secvențele de acid nucleic HIV au fost detectate la 27% dintre pacienții cu AID2474745tomatici. insuficiența cardiacă este observată la aproximativ jumătate dintre acești pacienți cu afectare miocardică. În prezent, nu se știe dacă tratamentul precoce cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și/sau p-blocante va preveni și/sau întârzia progresia bolii la acești pacienți. Tratamentul pacienților cu HIV simptomatic

FIGURA 24-7 Hibridarea in situ a sondei ARN HIV într-o secțiune de țesut miocardic obținut la autopsie de la pacienții cu SIDA. Există o colorare intensă în interiorul și în jurul unui miocit. Folosind sonde de acid ribonucleic marcate cu sulf-35, secvențele de acid nucleic HIV au fost detectate în secțiuni de țesut cardiac (hematoxilină și eozină, 400x). (Din Grody WW, Cheng L, Lewis W. Infection of the heart by the human immunodeficiency virus. Am J Cardiol 1990;66:203-206, reprodus cu permisiunea American Journal of Cardiology.)

cardiomiopatia este aceeași cu tratamentul convențional pentru pacienții cu DCM. Prognosticul cardiomiopatiei HIV rămâne prost, cu o rată a mortalității de peste 50% în 2 până la 3 ani (vezi Figura 24-6).

Boala Chagas (vezi și capitolul 33). Deși boala Chagas este o cauză relativ neobișnuită a DCM în America de Nord, boala Chagas rămâne o cauză principală de deces în multe zone din America Centrală și de Sud (vezi capitolul 33). Într-adevăr, 50.000 de oameni mor de boala Chagas în fiecare an.46 Trypanosoma cruzi, organismul cauzator al bolii Chagas se găsește numai în emisfera vestică, unde infectează în principal mamiferele și insectele sălbatice și domestice. Oamenii se implică atunci când vectorii infectați infestează casele simple care sunt comune în America Latină. Se estimează că 16 până la 18 milioane de oameni au infecție cronică cu T cruzi. Programele de control al Chagas din anumite țări din America de Sud au demonstrat o scădere semnificativă a subiecților seropozitivi de la 47,8% la 17,1%, cel mai marcat în rândul copiilor și adolescenților de la 29,9% la 1,9%, sugerând o reducere a transmiterii bolii.46 Există trei faze clinice și fiziopatologice diferite ale bolii: faza acută, nedeterminată și cronică. Moartea cardiacă subită poate să apară în timpul fiecărei faze; cu toate acestea, DCM este o manifestare tardivă a bolii și este observată în general în faza cronică. Boala Chagas acută este de obicei o boală ușoară, cu o rată a letalității de mai puțin de 5%. Răspândirea sistemică a paraziților de la locul de intrare și înmulțirea lor inițială pot fi însoțite de febră, stare generală de rău și edem ale feței și extremităților inferioare și limfadenopatie generalizată și hepatosplenomegalie. Mușchii, inclusiv inima, sunt adesea puternic parazitați, iar miocardita severă se dezvoltă la o proporție mică de pacienți. Boala acută se rezolvă spontan pe o perioadă de 4 până la 6 săptămâni la majoritatea pacienților, care intră apoi în faza nedeterminată a infecției cu T cruzi. În această fază nu există simptome, dar există parazitemii pe tot parcursul vieții, de grad scăzut, în asociere cu anticorpi la mulți antigeni T cruzi. Mulți oameni în această fază au semne subtile de implicare cardiacă sau gastrointestinală cu mult înainte ca boala să devină simptomatică. Majoritatea persoanelor infectate rămân în faza nedeterminată pe viață. Cu toate acestea, această stare de purtător poate fi o cauză majoră a transmiterii parazitului asociată transfuziei. Boala Chagas cronică simptomatică se dezvoltă la aproximativ 10% până la 30% dintre persoanele infectate, la ani sau chiar decenii după dobândirea infecției cu T cruzi. Inima este cel mai frecvent afectată, iar modificările patologice pot include mărirea biventriculară, subțierea pereților ventriculari, anevrismele apicale și trombi murali. Infiltrarea limfocitară larg răspândită este adesea observată în specimenele colorate de țesut cardiac și fibroza interstițială difuză și atrofia celulelor miocardice. Sistemul de conducere este adesea afectat, rezultând de obicei bloc de ramură dreaptă, bloc fascicular anterior stâng sau bloc atrioventricular complet. Simptomele reflectă disritmiile, cardiomiopatia și tromboembolismul care se dezvoltă în timp. Moartea rezultă de obicei din tulburări de ritm sau insuficiență cardiacă progresivă. Prognosticul general pentru pacienții cu cardiomiopatie Chagas și insuficiență cardiacă este prost, cu 50% dintre pacienți decedând într-o perioadă de 47 de luni. Prezența blocului cardiac complet, a

fibrilației atriale, a blocului de ramură stângă și a ectopiei ventriculare complexe generează un prognostic prost.

Ipoteza principală în ceea ce privește patogeneza cardiomiopatiei Chagas este că pacienții dezvoltă leziuni miocardice progresive din cauza persistenței paraziților și a răspunsurilor autoimune. 46 Ipoteza neurogenă a cardiomiopatiei Chagas sugerează că neuronii parasimpatici cardiaci sunt afectați ireversibil de parazit în timpul fazei acute a bolii. În consecință, sistemul nervos simpatic cardiac este neopozitiv, iar efectele cardiotoxice ale unei activări simpatice permanente și excesive sunt responsabile pentru progresia necruțătoare a leziunilor miocardice. Cu toate acestea, activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină-aldosteron, este un eveniment târziu în istoria naturală a bolii Chagas și pacienții cu persistență parazitară, dar fără leziuni miocardice segmentare nu au activare neurohormonală.46 Ischemia miocardică și anomaliile de microcirculație coronariană au fost demonstrate, de asemenea, la om, cu modele animale și la om cu boala Chagas.

Tratamentul farmacologic al infecției cu T cruzi rămâne nesatisfăcător. S-a acumulat o vastă experiență clinică cu două medicamente: benznidazol și nifurtimox. Ambele scurtează faza acută a infecției cu T cruzi și scad mortalitatea, dar realizează cure parazitologice doar la aproximativ 50% dintre pacienții tratați; în plus, aceste medicamente provoacă o toxicitate substanțială.46 În afară de tratamentul infecției, tratamentul cardiomiopatiei este același cu tratamentul convențional al pacienților cu DCM.

Cardiomiopatie indusă de inflamație: cauze neinfecțioase

Miocardită de hipersensibilitate. Hipersensibilitatea la o varietate de agenți poate duce la reacții alergice care implică miocardul, caracterizate prin eozinofilie periferică și o infiltrare perivasculară a miocardului de către eozinofile, limfocite și histiocite. Aceste infiltrate pot fi asociate ocazional cu necroză. S-a raportat că o varietate de medicamente, cel mai frecvent sulfonamide, peniciline, metildopa și alți agenți precum amfotericina B, streptomicina, fenitoina, izoniazida, toxoidul tetanic, hidroclorotiazida și clortalidona provoacă miocardită de hipersensibilitate alergică. Majoritatea pacienților nu sunt bolnavi clinic, dar pot muri brusc, probabil ca urmare a unei aritmii. Miocardita de hipersensibilitate este recunoscută doar rar clinic, dar poate fi suficientă pentru a produce disfuncție miocardică globală și/sau regională detectată prin metode neinvazive. Această entitate este adesea diagnosticată pentru prima dată la examenul post-mortem și, ocazional, la biopsia endomiocardică.47

Lupus eritematos sistemic (LES). Deși au fost raportate o serie de anomalii cardiace la pacienții cu LES, dezvoltarea DCM nu este o manifestare proeminentă a acestui proces de boală. Disfuncția globală a VS a fost raportată la 5%, anomalii de mișcare segmentară a peretelui VS la 4% și mărirea ventriculului drept la 4% dintre pacienții cu LES. În general, anomaliile funcției cardiace se corelează de obicei cu activitatea bolii. Afectarea miocardică se constată frecvent la autopsie sau la biopsia endomiocardică și este mai puțin ușor depistată clinic. Leziunile miocardice se

caracterizează printr-o creștere a țesutului conjunctiv interstițial și a cicatricilor miocardice. Studii recente sugerează că anomaliile de depolarizare pe semnalul ECG mediu însoțite de dovezi ecocardiografice de umplere anormală a VS pot reflecta prezența fibrozei miocardice și ar putea fi un marker al implicării miocardice subclinice la pacienții cu LES48. Afectarea cardiacă se poate manifesta prin anomalii ale sistemului de conducere, cum ar fi blocul cardiac atrioventricular complet. Lupusul neonatal se caracterizează în special prin bloc cardiac congenital și cardiomiopatie, leziuni de lupus cutanat, boală hepatobiliară și trombocitopenie.

Sclerodermie. Dezvoltarea DCM este rară la pacienții cu sclerodermie. Un studiu ecocardiografic recent a arătat că, deși nu a existat nicio diferență în dimensiunile VS sau scurtarea fracționată la pacienții cu sclerodermie, a existat indicații de afectare sistolică la majoritatea pacienților.49 O leziune miocardică focală distinctă, variind de la necroza în bandă de contracție până la fibroza de înlocuire, fără anomalii morfologice ale arterelor coronare, la pacienții cu jumătate de artere coronare nu este afectată aproximativ. Se presupune că aceasta se datorează spasmului vascular intermitent cu fenomen Raynaud intramiocardic. Astfel, scleroza sistemică progresivă poate duce la anomalii de conducere, aritmii, insuficiență cardiacă, angină pectorală cu normalitate.

380 artere coronare, fibroză miocardică, pericardită și moarte subită. Amplificarea tardivă a contrastului cu gadoliniu poate fi utilizată pentru a caracteriza fibroza neregulată și edemul miocardic intercalate cu miocard normal în sclerodermie. Implicarea cardiacă în scleroza sistemică oferă un prognostic nefast și probabil este cel mai direct legată de măsura CH 24 a fibrozei miocardice.

Artrita reumatoidă. Implicarea cardiacă în artrita reumatoidă rezultă în general din dezvoltarea miocarditei și/sau pericarditei. Cu toate acestea, dezvoltarea DCM este rară la acești pacienți. Într-un studiu retrospectiv pe 172 de pacienți cu poliartrită reumatoidă juvenilă, afectarea cardiacă simptomatică a apărut la 7,6% dintre pacienți, inclusiv pericardită, perimiocardită și miocardită. Atât miocardita, cât și pericardita sunt considerate factori de prognostic prost în artrita reumatoidă.50 Se consideră că implicarea miocardică în artrita reumatoidă este secundară tulburărilor de microcirculație secundare microvasculitei și apare în absența oricăror simptome clinice ale modificărilor ECG.

Boala Kawasaki. Boala Kawasaki este o boală febrilă acută asociată cu inflamația mucoasei, erupția cutanată și limfadenopatia cervicală. Această boală este recunoscută cel mai adesea la copiii sub 4 ani. Boala Kawasaki reprezintă un sindrom vasculitic acut de cauză necunoscută care afectează în primul rând arterele mici și mijlocii, inclusiv arterele coronare. Anevrismele arteriale coronariene sunt observate în 25% până la 55% din cazurile acute Kawasaki. Dintre aceștia, 4,7% progresează la boală cardiacă ischemică aterosclerotică prematură. Infarctul miocardic este observat la aproximativ 2% dintre pacienți, iar decesul cardiovascular este raportat la 0,8%. Deși dezvoltarea DCM nu este tipică pentru

boala Kawasaki, infarctele repetitive secundare anevrismelor arteriale coronariene pot duce la un fenotip cardiomiopatic dilatat.

Cardiomiopatie peripartum. Cardiomiopatia peripartum este o boală de cauză necunoscută în care apare o disfuncție severă a VS în timpul ultimului trimestru de sarcină sau puerperiul timpuriu. Este raportat la 1 din 1300 la 1 din 4000 de născuți vii. În trecut, diagnosticul acestei entități se punea pe motive clinice; cu toate acestea, tehnicile ecocardiografice moderne au permis diagnostice mai precise prin excluderea cazurilor de boli care imită simptomele și semnele clinice ale insuficienței cardiace. Factorii de risc pentru cardiomiopatia peripartum includ vârsta maternă avansată, multiparitatea, descendența africană, înfrățirea și tocoliza pe termen lung. Anticoagularea este recomandată cu tărie, mai ales dacă disfuncția ventriculară este persistentă. Deși cauza ei rămâne necunoscută, majoritatea teoriilor s-au concentrat asupra stresului hemodinamic și imunologic al sarcinii. O patogeneză imună este susținută de constatarea frecventă a miocarditei limfocitare la biopsia miocardică și de faptul că multiparitatea sau expunerea anterioară la antigene fetale este un factor de risc semnificativ.51

Prognosticul cardiomiopatiei peripartum este legat de refacerea funcției ventriculare. Spre deosebire de pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică, ameliorarea semnificativă a funcției miocardice este observată la 30% până la 50% dintre pacienți în primele 6 luni de la prezentare (vezi Figura 24-6).51 Cu toate acestea, pentru acei pacienți care nu își revin la o funcție normală sau aproape normală, prognosticul este similar cu alte forme de cardiomiopatie dilatată, care persistă mai mult decât cardiomiopatia52. după diagnostic indică un prognostic prost, cu o mortalitate de 50% la 6 ani.

Diagnosticul se bazează pe prezentarea clinică a insuficienței cardiace congestive și pe dovezi obiective ale disfuncției sistolice ale VS. Terapia farmacologică convențională pentru insuficiența cardiacă congestivă, cum ar fi diureticele, digoxina, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, blocanții receptorilor de angiotensină și blocanții p-adrenergici, sunt utilizate în mod obișnuit și sunt destul de eficiente. Utilizarea agresivă a defibrilatoarelor implantabile și progresele în terapia medicală au redus semnificativ riscul de moarte subită și ratele mortalității de toate cauzele. Mai recent, utilizarea bromocriptinei, un agonist al receptorului dopaminergic D2, a fost investigată în tratamentul PPM. Stresul oxidativ în timpul sarcinii sau în perioada postpartum duce la scindarea moleculei convenționale de prolactină într-o formă care pare să aibă un efect dăunător asupra miocardului prin promovarea apoptozei, vasoconstricției și inflamației. În mai multe raportări de cazuri umane de cardiomiopatie postpartum, tratamentul cu bromocriptină a dus la îmbunătățirea stării clinice și a funcției VS. Pentru acei pacienți care rămân refractari la terapia farmacologică convențională, transplantul cardiac și suportul circulator mecanic sunt opțiuni viabile. Pentru mai mult de 50% dintre pacienții cu cardiomiopatie peripartum, funcția VS se normalizează cu terapia farmacologică. Cu toate acestea, sarcinile ulterioare sunt aproape întotdeauna asociate cu recurența disfuncției

sistolice VS. Se recomandă prudență împotriva sarcinii ulterioare, mai ales dacă disfuncția VS este persistentă.

Cauzele endocrine și metabolice ale cardiomiopatiei

Obezitatea. Cardiomiopatia obezității este definită ca insuficiență cardiacă congestivă datorată în întregime sau predominant obezității. Insuficiența cardiacă la persoanele cu obezitate marcată se dezvoltă de obicei pe o perioadă lungă de timp și poate fi direct legată de durata obezității (vezi capitolul 20). Inițial, dispneea și edemul la acești pacienți sunt pur și simplu legate de modificări ale complianței VS, insuficiență cardiacă diastolică cu presiuni de umplere crescute. Cu toate acestea, cu cronicizare, unii dintre acești pacienți vor dezvolta hipertrofie semnificativă a VS, creșterea masei VS, iar unii vor dezvolta ulterior DCM. Deși nu se cunosc motivele precise ale insuficienței cardiace legate de obezitate, se crede că acumularea excesivă de adipos are ca rezultat o creștere a volumului sanguin circulant; ulterior, are ca rezultat o creștere persistentă a debitului cardiac, a muncii cardiace și a tensiunii arteriale sistemice, care în cele din urmă duc la insuficiență miocardică.53 Mai mult, există o prevalență crescută a hipertensiunii arteriale și a bolii coronariene la pacienții obezi, ceea ce poate contribui și la dezvoltarea DCM la acești pacienți. Recent, leziunea miocitelor cardiace prin lipotoxicitate a fost implicată ca un mecanism potențial, în special la persoanele cu sindrom metabolic și rezistență la insulină. Se presupune că lipotoxicitatea cardiacă provine dintr-un dezechilibru între absorbția și utilizarea acizilor grași, ceea ce duce la acumularea inadecvată de acizi grași liberi și lipide neutre în cardiomiocite. Această supraîncărcare cu lipide cauzează disfuncții celulare, moarte celulară și eventual disfuncție de organ.54 Hipoventilația legată de obezitate și apneea în somn pot contribui, de asemenea, la fiziopatologie. Un studiu recent care a examinat relația dintre obezitate și insuficiență cardiacă la participanții la Framingham Heart Study55 a raportat că, după ajustarea pentru factorii de risc stabiliți, a existat o creștere a riscului de insuficiență cardiacă de 5% pentru bărbați și 7% pentru femei pentru fiecare creștere de 1 a indicelui de masă corporală. În comparație cu subiecții cu un indice de masă corporală normal, subiecții obezi au avut o dublare a riscului de insuficiență cardiacă. Numai obezitatea a fost estimată că reprezintă 11% din cazurile de insuficiență cardiacă la bărbați și 14% dintre cele la femei.55 Având în vedere prevalența ridicată a obezității în țările occidentale în ultimul deceniu, strategiile de promovare a greutății corporale optime pot reduce povara populației a insuficienței cardiace. În plus față de riscul recunoscut pentru dezvoltarea insuficienței cardiace, intuitiv, s-ar putea anticipa că obezitatea ar afecta negativ rezultatul pacienților cu insuficiență cardiacă stabilită. Cu toate acestea, este interesant că există un paradox recunoscut cu obezitatea și insuficiența cardiacă, și anume, la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilită, obezitatea este asociată cu rezultate clinice mai bune.56 (Figura 24-8). Acest paradox, deși nu este clar înțeles, se poate datora parțial comparării indivizilor într-o stare non-catabolică cu capacitatea de a crește în greutate cu indivizii care sunt slabi sau cahectici din cauza insuficienței cardiace avansate;

supraviețuirea selectivă a diferitelor subtipuri de indivizi obezi; detectarea precoce sau diagnosticarea greșită a insuficienței cardiace la pacienții obezi din cauza prevalenței crescute a dispneei și edemului; diferențe în cauza insuficienței cardiace la obezi (hipertensiune arterială, diabet zaharat) față de nonobeze (boală coronariană); rolul endocrin/paracrin al țesutului adipos, care poate participa și la refacerea metabolică sau la degradarea rapidă a anumitor chemokine; şi neurohormoni incluzând peptide natriuretice. Studiile în curs vor oferi mai multe informații despre paradoxul obezității în insuficiența cardiacă. Deși există rapoarte anecdotice privind ameliorarea simptomatică ca urmare a scăderii în greutate a insuficienței cardiace induse de obezitate, studiile clinice la scară largă privind rolul pierderii în greutate la pacienții cu insuficiență cardiacă cu obezitate nu au fost încă efectuate. Au existat îngrijorări cu privire la utilizarea sibutraminei în insuficiența cardiacă din cauza raportărilor de dezvoltare a cardiomiopatiei, iar acest medicament este contraindicat în insuficiența cardiacă.59 În studiile pilot la scară mică, orlistatul a părut a fi tolerat și eficient în pierderea în greutate la pacienții cu insuficiență cardiacă cu obezitate, dar sunt în curs de desfășurare investigații privind profilul său de siguranță hepatică60. cu modificarea stilului de viață cu dietă sau exerciții fizice la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă. Deoarece prevalenţa obezităţii este în creştere în populaţia generală şi în populaţia cu insuficienţă cardiacă, examinarea obezităţii şi opţiunile de prevenire şi tratament vor fi critice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă.

Cardiomiopatie diabetică (vezi capitolul 24). De la prima sa descriere în 1972, o cantitate considerabilă de date experimentale, patologice, epidemiologice și clinice s-a acumulat pentru a susține existența „cardiomiopatiei diabetice". Până în prezent, o mare parte din literatură sugerează că apariția cardiomiopatiei diabetice este un fenomen independent de modificările macroangiografice ale arterelor coronare și hipertensiunea arterială. Diabetul este acum bine recunoscut ca un factor de risc independent pentru dezvoltarea insuficienței cardiace, în ciuda corectării pentru vârsta, hipertensiunea, obezitatea, hipercolesterolemia și boala coronariană. Acest subiect este tratat mai detaliat în capitolul 20 al acestui manual.

Hipertiroidismul. Hipertiroidismul a fost implicat în cauzarea cardiomiopatiei dilatative; totuși, având în vedere funcția contractilă cardiacă crescută a pacienților cu hipertiroidism, dezvoltarea insuficienței cardiace este neașteptată și ridică întrebarea dacă există cu adevărat o asociere cauzală directă între hipertiroidism și cardiomiopatie. Pacienții cu hipertiroidism pot prezenta ocazional dispnee de efort sau alte simptome și semne de insuficiență cardiacă. Multe dintre aceste manifestări clinice pot fi atribuite efectelor directe ale hormonului tiroidian asupra hemodinamicii cardiovasculare. La majoritatea pacienților cu hipertiroidism, debitul cardiac este mare, iar răspunsul subnormal la efort poate fi rezultatul unei incapacități de a crește frecvența cardiacă la maxim sau de a scădea în continuare rezistența vasculară, așa cum se întâmplă în mod normal cu efortul. Termenul „insuficiență cu debit mare" nu este adecvat pentru toate cazurile de cardiomiopatie

legate de hipertiroidism, deoarece capacitatea inimii de a menține debitul cardiac crescut în repaus și în timpul efortului este de obicei păstrată. Acest complex de constatări apare cel mai frecvent cu tahicardia sinusală persistentă sau fibrilația atrială și este rezultatul așa-numitei insuficiențe cardiace legate de tahicardie. La pacienții mai în vârstă cu boli de inimă, volumul de muncă crescut care rezultă din hipertiroidism poate afecta și mai mult funcția cardiacă și, astfel, poate duce la cardiomiopatie dilatativă. Prezența bolii cardiace ischemice sau hipertensive poate compromite capacitatea miocardului de a răspunde la cerințele metabolice ale hipertiroidismului. Examenul histologic evidențiază de obicei un model nespecific, incluzând focare de infiltrație limfocitară și eozinofilă, fibroză, infiltrare grasă și hipertrofie miofibrilă. Deși activitatea adrenergică sporită contribuie la starea hiperdinamică în hipertiroidism, blocarea p-adrenergică nu readuce complet ritmul cardiac sau contractilitatea la normal, ceea ce poate sugera un efect cardiac primar al hormonului tiroidian cu efecte contributive ale catecolaminelor.61

Hipotiroidismul. Anomalii ale performanței cardiace sistolice și diastolice au fost raportate atât în studii experimentale, cât și clinice de hipotiroidism; cu toate acestea, cel

382 descoperirile clasice ale mixedemului nu indică de obicei cardiomiopatie. Cele mai frecvente semne sunt bradicardia, hipertensiunea I ușoară, presiunea pulsului îngustată și activitatea atenuată la examenul precordial. La pacienții cu hipotiroidism sever, de lungă durată, pot apărea revărsate pericardice și edem (mixedem). Debitul cardiac scăzut de CH 24 este cauzat de bradicardie, scăderea umplerii ventriculare și scăderea contractilității cardiace. Rezistența vasculară sistemică poate crește cu până la 50%, iar relaxarea și umplerea diastolică sunt încetinite.61 Cu toate acestea, insuficiența cardiacă este rară, deoarece debitul cardiac este de obicei suficient pentru a satisface cererea redusă de oxigen periferic. Studiile tomografice cu emisie de pozitroni ale consumului de oxigen la pacienții cu hipotiroidism au arătat că eficiența muncii miocardice este mai mică decât la subiecții normali. De la 10% la 25% dintre pacienți au hipertensiune arterială diastolică, care, combinată cu creșterea rezistenței vasculare, crește postsarcina cardiacă și munca cardiacă.61 Forța sistolica anormală se poate îmbunătăți cu înlocuirea hormonilor tiroidieni, dar nu revine la niveluri normale, sugerând posibilitatea unei disfuncții miocardice persistente.62. Interesant este că pacienții cu insuficiență cardiacă au și concentrații serice scăzute de triiodotironină, iar scăderea este proporțională cu gradul de insuficiență cardiacă. Nu se știe dacă astfel de modificări ale metabolismului hormonilor tiroidieni contribuie la deteriorarea suplimentară a funcției cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă.61

Acromegalie și deficit de hormon de creștere. S-a demonstrat recent că afectarea funcției cardiovasculare reduce speranța de viață atât în deficiența hormonului de creștere, cât și în exces. Studiile experimentale și clinice au susținut dovezile că hormonul de creștere și factorul de creștere asemănător insulinei-1 (IGF-1) sunt

implicați în dezvoltarea cardiacă.63 La majoritatea pacienților cu acromegalie, o cardiomiopatie specifică, caracterizată prin hipertrofie miocardică cu fibroză interstițială, infiltrație limfomononucleară și zone de necroză monocitară biventroficulară63, are ca rezultat hipertrofia miocardică concentrică63. disfuncția este o cauză majoră de morbiditate și mortalitate în acromegalie și pare să fie legată atât de severitatea, cât și de durata excesului de hormon de creștere. În schimb, pacienții cu deficit de hormon de creștere în copilărie sau la adulți pot suferi atât de anomalii structurale cardiace, cum ar fi îngustarea pereților cardiaci, cât și de afectare funcțională care se combină pentru a reduce umplerea diastolică și a afecta răspunsul VS la efort maxim. În plus, pacienții cu deficit de hormon de creștere pot avea o creștere a grosimii intima-media vasculară și o apariție mai mare a plăcilor ateromatoase, care pot agrava și mai mult condițiile hemodinamice și pot contribui la creșterea riscului cardiovascular și cerebrovascular. Mai multe studii au sugerat că anomaliile cardiovasculare pot fi parțial inversate prin suprimarea nivelurilor de hormon de creștere și IGF-1 în acromegalie sau după terapia de substituție a hormonului de creștere la pacienții cu deficit de hormon de creștere.63 Receptorii atât pentru hormonul de creștere, cât și pentru IGF-1 sunt exprimați de miocitele cardiace; prin urmare, hormonul de creștere poate acționa direct asupra inimii sau prin inducerea IGF-1 local sau sistemic, în timp ce IGF-1 poate acționa prin mecanisme endocrine, paracrine sau autocrine. Modelele animale de supraîncărcare a presiunii și a volumului au demonstrat suprareglarea producției cardiace de IGF-1 și a expresiei hormonului de creștere și a receptorilor IGF-1, ceea ce implică faptul că reglarea locală a acestor factori este influențată de modificări hemodinamice.63 Mai mult, studiile experimentale sugerează că hormonul de creștere și IGF-1 au efecte stimulatoare asupra contractilității miocardice, prin modificări ale calciului, posibil mediate intracelular. Astfel, recent, s-a concentrat multă atenție asupra capacității hormonului de creștere de a crește masa cardiacă, sugerând o posibilă utilizare a acestuia în tratamentul insuficienței cardiace cronice. Studiile inițiale au demonstrat că tratamentul cu hormon de creștere poate duce la îmbunătățirea stării hemodinamice și clinice a pacienților cu insuficiență cardiacă; cu toate acestea, două studii randomizate, controlate cu placebo nu au arătat nicio îmbunătățire semnificativă mediată de hormonul de creștere a performanței cardiace la pacienții cu cardiomiopatie dilatată, în ciuda creșterilor semnificative ale IGF-1.64 Deși aceste date trebuie confirmate în studii mai extinse, astfel de rezultate promițătoare par să deschidă noi perspective pentru tratamentul cu hormonul de creștere la om.

Cauzele nutriționale ale cardiomiopatiei

Deficitul de tiamină. Tiamina servește ca cofactor pentru mai multe enzime implicate în principal în catabolismul carbohidraților și se găsește în concentrații mari în inimă, mușchi scheletici, ficat, rinichi și creier. Cea mai frecventă cauză a deficitului de tiamină în țările occidentale este alcoolismul cronic și anorexia nervoasă. SIDA și sarcina pot explica alte cauze rare ale deficitului de tiamină.65 O stare de depleție severă se poate dezvolta la pacienții care urmează o dietă strictă cu deficit de tiamină

în aproximativ 18 până la 21 de zile. Manifestările majore ale deficitului de tiamină la om implică sistemele cardiovascular (beriberi umed) și nervos (beriberi uscat sau neuropatie și/sau sindrom Wernicke-Korsakoff). Semnele și simptomele cardiovasculare includ dispnee, oboseală, edem la picioare și palpitații. Tahicardia este frecventă și există de obicei creșterea presiunii venoase jugulare și extremități calde. Insuficiența cardiacă biventriculară este prezentă și circulația este de obicei hipercinetică. În cele din urmă, se pot dezvolta colaps circulator, acidoză metabolică sau șoc, moment în care boala a avansat de la beriberi cronic la insuficiență cardiacă beriberi fulminantă (Shoshin beriberi). Acidemia lactică severă în prezența unui debit cardiac ridicat și a consumului extrem de scăzut de oxigen sunt caracteristicile clasice ale beriberiului cardiovascular fulminant acut, care, nerecunoscut și netratat, poate duce la insuficiență cardiacă mare și deces. Tratamentul pentru beriberi ar trebui să constea în administrarea de tiamină împreună cu alt tratament convențional de suport circulator și insuficiență cardiacă.

Deficitul de carnitină. L-carnitina și derivatul său, propionil-L-carnitina, sunt amine organice necesare pentru oxidarea acizilor grași, a căror deficiență poate fi asociată cu un sindrom de miopatie scheletică progresivă și vacuole lipidice la biopsia musculară. caspaze și scad nivelurile de TNF-a și sfingozină și reduc apoptoza celulelor musculare scheletice și astfel au fost implicate în tratamentul insuficienței cardiace congestive. Mai multe gene metabolice, inclusiv carnitina palmitoil transferaza-1 musculară, enzima cheie pentru transportul compușilor acil-coenzimei A (acil-CoA) cu lanț lung în mitocondrii, sunt reglate în jos în inima umană în deficiență. În ciuda rezultatelor preclinice inițiale promițătoare și a rezultatelor clinice de fază II, un studiu clinic multicentric randomizat dublu-orb cu etomoxir în insuficiența cardiacă a fost oprit prematur, deoarece la patru pacienți care luau etomoxir au fost detectate niveluri inacceptabil de ridicate ale transaminazelor hepatice.68

Deficitul de seleniu. Deficiența de seleniu este asociată cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă congestivă în zonele geografice în care aportul alimentar de seleniu este scăzut.69 Aceasta a fost numită boala Keshan datorită prevalenței geografice a unei forme specifice de cardiomiopatie dilatată în nord-estul Chinei, în care solul are un conținut scăzut de seleniu. Deficitul cronic de seleniu poate apărea și la persoanele cu malabsorbție și nutriție parenterală pe termen lung cu deficit de seleniu. Deficitul de seleniu este implicat în cauza

cardiomiopatie ca urmare a epuizării enzimelor antioxidante asociate seleniului; selenoenzime, care protejează membranele celulare de deteriorarea radicalilor liberi. Cardiomiopatia se manifestă prin debut insidios al insuficienței cardiace congestive sau o complicație a morții subite sau fenomene tromboembolice. Inima prezintă mărire biventriculară și histologic prezintă edem, tumefacție mitocondrială, benzi de hipercontracție, miocitoliza extinsă și fibroză extinsă.69

Cauze hematologice ale cardiomiopatiei

Cardiomiopatie datorată supraîncărcării cu fier: hemocromatoză și talasemie. Cardiomiopatia cu supraîncărcare cu fier se manifestă ca disfuncție sistolică sau diastolică secundară depunerii crescute de fier în inimă și apare cu tulburări genetice comune, cum ar fi hemocromatoza primară și p-talasemia majoră.

Hemocromatoza ereditară este o tulburare moștenită a metabolismului fierului și este cea mai frecventă boală ereditară a nord-europenii, cu o prevalență de aproximativ 5 la 1000. Este o tulburare autosomal recesivă a metabolismului fierului caracterizată prin absorbția și depunerea crescută a fierului în ficat, pancreas, inimă, articulații și glanda pituitară. Fără tratament, moartea poate apărea din cauza cirozei, cancerului hepatic primar, diabetului sau cardiomiopatiei. În 1996, HFE, gena pentru hemocromatoza ereditară, a fost cartografiată pe brațul scurt al cromozomului 6.70 Două mutații au fost implicate în hemocromatoza ereditară: C282Y și H63D, ducând la absorbția excesivă a fierului. Primul apare într-o stare homozigotă observată la 75% până la 100% dintre pacienți. Frecvența acestei din urmă mutații, mutația H63D, este semnificativ crescută la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică.70 Corelația ridicată a HFE cu hemocromatoză a făcut ca aceasta să fie considerată genă candidată pentru testarea genetică bazată pe populație pentru diagnosticul și detectarea predispoziției la hemocromatoză. În plus, mecanismele de transport și metabolismul fierului se desfășoară și oferă indicii despre enigma homeostaziei fierului și fiziopatologia supraîncărcării cu fier.

Complicațiile hemocromatozei pot fi devastatoare, dar managementul clinic al acesteia este simplu și eficient dacă boala este identificată devreme în progresia ei.

Deși mecanismul exact al insuficienței cardiace induse de fier rămâne de elucidat, toxicitatea fierului în sistemele biologice este atribuită capacității sale de a cataliza generarea de radicali liberi de oxigen. S-a demonstrat că supraîncărcarea cronică cu fier are ca rezultat creșteri dependente de doză a sarcinii miocardice de fier, scăderea activității protectoare a enzimelor antioxidante, creșterea producției de radicali liberi și creșterea mortalității.71 Aceste constatări sugerează că mecanismul disfuncției cardiace induse de fier implică, cel puțin parțial, procese mediate de radicali liberi. Depunerea de fier miocardic este cea mai proeminentă în și în jurul elementelor contractile și mai puțin frecventă în sistemul de conducere, spre deosebire de sarcoidoza și amiloidoza în care procesul patologic implică în mod obișnuit sistemul de conducere.71 Mecanismul prin care fierul produce disfuncția celulară nu este încă clar, deoarece fibroza poate să nu fie proeminentă. Acest lucru implică, de asemenea, că procesul bolii este reversibil dacă concentrația de fier din țesut poate fi controlată. Depunerile de fier miocardic nu apar până când alte organe, cum ar fi ficatul, pancreasul și țesuturile conjunctive, nu sunt saturate cu fier. Astfel manifestările extracardiace sunt prezente înainte de a se dezvolta cardiomiopatia.71

Supraîncărcarea cu fier poate apărea fie ca urmare a absorbției necorespunzătoare a fierului în exces, ca în cazul hemocromatozei sau talasemiei majore, fie ca urmare a transfuziilor multiple. Cele mai importante manifestări ale bolilor de inimă în hemocromatoză sunt insuficiența cardiacă congestivă și aritmia cardiacă. În fazele inițiale ale cardiomiopatiei, profilul hemodinamic reprezintă un model restrictiv. Pe măsură ce

severitatea cardiomiopatiei avansează, apare cardiomiopatie dilatată cu mărire biventriculară și insuficiență cardiacă. Spectrul de aritmie variază de la anomalii minore ale electrocardiogramei la aritmie supraventriculară, bloc de conducere atrioventricular și tahiaritmie ventriculară, probabil din cauza disfuncției miocardice și a depunerilor de fier în sistemul de conducere și nodul AV. ECG arată cel mai frecvent scăderea tensiunii și modificări nespecifice ale undei ST și T; Undele Q sunt mai puțin frecvente. Printre pacienții cu p-talasemie majoră, cardiomiopatia biventriculară, dilatativă rămâne principala cauză de mortalitate. La unii pacienți, se observă un tip restrictiv de cardiomiopatie VS sau hipertensiune pulmonară. Evoluția clinică, deși variabilă și ocazional fulminantă, este mai benign în serii recente decât în cele mai vechi.

Diagnosticul de hemocromatoză este sugerat de creșterea feritinei serice și a raportului crescut dintre fier și capacitatea totală de legare a fierului (TIBC). Cel mai sensibil test de screening pentru hemocromatoză este saturarea transferinei cu fier; o valoare a postului mai mare de 50% sugerează puternic boala. Cel mai definitiv test pentru calcularea rezervelor de fier din organism este măsurarea concentrației de fier prin biopsie hepatică. Imagistica prin rezonanță magnetică poate fi, de asemenea, foarte utilă pentru a identifica organele încărcate cu fier și implicarea cardiacă. Deși nu este necesară pentru a demonstra implicarea cardiacă în fiecare caz, biopsia endomiocardică poate fi utilă în evaluarea depunerilor cardiace de fier. Ecocardiograma relevă de obicei dimensiuni ventriculare sistolice și diastolice crescute și fracție de ejecție redusă a VS.

Înainte de flebotomie și terapie de chelare, supraviețuirea în rândul pacienților cu hemocromatoză și insuficiență cardiacă a fost mai mică de 20% în 5 ani. Ratele de supraviețuire actuarială ale indivizilor homozigoți pentru mutația C282Y a genei hemocromatozei C282Y au fost raportate a fi de 95%, 93% și, respectiv, 66%, la 5, 10 și 20 de ani.72 În mod similar, la pacienții cu talasemie majoră, insuficiența cardiacă este una dintre cauzele cele mai frecvente de deces. Terapia de chelare, inclusiv forme mai noi de chelatori orali, cum ar fi deferoxamina și flebotomia, au îmbunătățit dramatic rezultatul hemocromatozei. În mod similar, terapia de chelare a îmbunătățit prognosticul în p-talasemia majoră atât prin reducerea incidenței insuficienței cardiace, cât și prin inversarea cardiomiopatiei. Este important să începeți terapia din timp, deoarece tratamentul poate preveni sau inversa implicarea cardiacă. Diagnosticul precoce și tratamentul prin flebotomie înainte de apariția leziunilor tisulare sunt esențiale, deoarece durata de viață pare a fi normală la pacienții tratați, dar redusă semnificativ la cei care nu sunt. În plus, consilierea genetică cu evaluarea rudelor de gradul întâi este obligatorie.71 Noile modalități de imagistică, în special imagistica prin rezonanță magnetică, sunt de așteptat să îmbunătățească diagnosticul precoce și stratificarea riscului pentru tratament. Prin creșterea proporției de pacienți cu chelare optimă, supraviețuirea la pacienții cu hemacromatoză sau p-talasemie se poate îmbunătăți în continuare.

Agenți fizici

Cardiomiopatie dilatată indusă de tahicardie. Conceptul că tahicardia neîncetată sau cronică poate duce la disfuncție reversibilă a VS este susținut atât de modelele animale de stimulare

cronică, cât și de studiile umane care documentează îmbunătățirea funcției ventriculare cu controlul frecvenței sau ritmului tahicardiei. Stimularea rapidă susținută în modelele animale experimentale poate produce disfuncție sistolică biventriculară severă. La om, s-au raportat descrieri de inversare a cardiomiopatiei cu controlul ratei sau ritmului tahicardiilor cronice sau necontenente cu tahicardii atriale, tahicardii alternative ale căilor accesorii, reintrarea nodului atrioventricular și fibrilația atrială cu răspunsuri ventriculare rapide. Ar trebui, de asemenea

Trebuie remarcat că la pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă congestivă, o strategie de rutină de control al ritmului nu reduce mortalitatea cardiovasculară, dar poate îmbunătăți calitatea vieții și funcția VS în comparație cu o strategie de control al frecvenței numai.74 Diagnosticul de cardiomiopatie indusă de tahicardie este de obicei pus în urma observării unei normalizări marcate a funcției cardiace sistolice CH24. Clinicienii trebuie să fie conștienți de faptul că pacienții cu disfuncție sistolică inexplicabilă pot avea cardiomiopatie indusă de tahicardie și că controlul aritmiei poate duce la îmbunătățirea și chiar normalizarea completă a funcției sistolice.73 Cardiomiopatia indusă de tahicardie poate fi un mecanism mai frecvent al disfuncției VS decât ar trebui considerat tratamentul agresiv al aritmiei.

Mecanisme autoimune

Au existat tot mai multe dovezi care sugerează că anomaliile imunității celulare și umorale pot contribui la patogenia generală a cardiomiopatiei dilatative. Autoanticorpi circulanți la o varietate de antigene cardiace, inclusiv receptorii legați de proteina G (cum ar fi cei de la [^-adrenoreceptori și receptorii muscarinici), antigene mitocondriale, adenozin difosfat, proteine purtătoare de adenozin trifosfat și lanț greu de miozină cardiacă au fost identificați la pacienții cu cardiomiopatie dilatată75. Antigenele (dar nu scheletice), cum ar fi lanțul greu de a-miozină, pot duce la dezvoltarea unui fenotip cardiac dilatat la anumite tulpini susceptibile de șoareci. Mai mult, o meta-analiză recentă a arătat că există o expresie crescută a antigenelor genelor situate la complexul major de histocompatibilitate (MHC) pe cromozomul 6, care este locusul care este responsabil pentru reglarea răspunsurilor imune. Acest studiu a arătat că antigenele HLA de clasa II, cum ar fi DR4 sau DQw4, au fost prezenți la 63% dintre pacienții cu cardiomiopatie, comparativ cu 26% la subiecții de control.76 Caracteristicile care susțin o cauză autoimună la pacienții care au miocardită și DCM includ agregarea familială, o asociere slabă cu haplotipul HLA-DR4 și deexpresia anormală a antigenului HLA-DR4 în clasa II anormală a țesutului cardiac. autoanticorpi cardiaci specifici organelor și bolii prin imunofluorescență și tehnici de imunoabsorbție. Cu toate acestea, o interpretare precisă a constatărilor anterioare a fost complicată de cunoașterea faptului că titrurile scăzute de autoanticorpi, care pot face parte din repertoriul imunologic normal, nu sunt întotdeauna patogeni. De exemplu, leziunea tisulară secundară ischemiei sau infecției poate duce la producerea de autoanticorpi din cauza modificărilor autoantigenelor sau a expunerii antigenelor care sunt în mod normal sechestrate din sistemul imunitar. În astfel de situații, generarea de autoanticorpi este rezultatul, și nu cauza, a leziunii tisulare. În plus, observațiile despre răspunsurile autoimune sunt în general făcute la pacienții cu boală

stabilită; în consecință, orice inferențe cu privire la cauză și efect sunt, invariabil, indirecte și circumstanțiale.

RECUNOAȘTERE CLINICĂ

Cele mai frecvente manifestări inițiale de prezentare a DCM sunt legate de prezența insuficienței cardiace stângi și includ dispnee progresivă de efort, oboseală, slăbiciune, capacitate de efort redusă, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, tuse nocturnă, retenție de lichide și edem. Odată cu dezvoltarea insuficienței cardiace drepte, apar distensie abdominală, durere în cadranul superior drept, sațietate precoce, plenitudine postprandială și greață, iar edemul se agravează. Unele cazuri vor dezvolta în cele din urmă cașexie cardiacă și epuizare din cauza insuficienței cardiace avansate. În embolizarea sistemică, emboliile pulmonare pot fi observate în 1% până la 4% din cazuri și sunt observate mai frecvent cu cardiomegalie. Palpitațiile pot apărea cu fibrilație atrială și aritmii ventriculare. Aritmiile ventriculare sunt frecvente spre stadiile avansate ale cardiomiopatiei; totuși, sincopa și moartea subită cardiacă sunt prezentări inițiale rare.

Evaluare diagnostică

Evaluarea diagnostică a pacienților cu cardiomiopatie dilatativă este, în general, similară cu cea a pacienților cu cardiopatie ischemică și este discutată în continuare în capitolul 35.

Teste de laborator

Teste inițiale de laborator. Evaluarea inițială de laborator a pacienților cu insuficiență cardiacă ar trebui să includă hemoleucograma completă, analiza urinei, electroliții serici (inclusiv calciu și magneziu), azotul ureic din sânge, creatinina serică, glicemia (glicohemoglobină), profilul lipidic, testele funcției hepatice și hormonul de stimulare a tiroidei. au cardiomiopatie. Testele de diagnostic pentru boli reumatologice, amiloidoză sau feocromocitom sunt rezonabile la pacienții cu suspiciune clinică.37 Dincolo de aceste teste de rutină, valoarea predictivă pozitivă și/sau utilitatea studiilor suplimentare de laborator rămâne scăzută, cu excepția cazului în care sunt susținute de elemente specifice ale anamnezei și fizice. O posibilă excepție de la această afirmație este utilizarea peptidelor natriuretice: peptida natriuretică cerebrală (BNP) sau pro BNP N-terminal (NT-proBNP), ca markeri biochimici atât pentru strategiile de diagnostic, cât și pentru cele de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi capitolul 34).

BNP. Peptida natriuretică de tip B (BNP) este un neurohormon secretat în principal în ventriculii cardiaci, ca răspuns la extinderea volumului și suprasolicitarea presiunii. BNP sau NT-proBNP pot fi utilizate pentru identificarea pacienților cu disfuncție sistolică asimptomatică a VS pentru diagnosticul de insuficiență cardiacă la pacienții cu dispnee77 și pentru prognosticul și stratificarea riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă. pentru ajustarea terapiei la pacienți individuali. Mulți pacienți care iau doze optime de medicamente continuă să prezinte niveluri semnificativ crescute de BNP,80 iar unii pacienți demonstrează niveluri de BNP în limitele normale, în ciuda

insuficienței cardiace avansate. Valoarea măsurătorilor în serie ale BNP pentru a ghida terapia la pacienții cu IC nu este, de asemenea, bine stabilită.80 În plus, utilizarea măsurătorilor BNP pentru a ghida titrarea dozelor de medicamente nu a fost demonstrată în mod concludent pentru a îmbunătăți rezultatele mai eficient decât atingerea dozelor țintă de medicamente prezentate în studiile clinice.79 BNP este probabil crescut în toate formele de cardiomiopatie DCM. Au existat raportări de niveluri mai mari de BNP la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică decât la pacienții cu DCM idiopatică.81 Acest lucru poate fi legat de diferența în producția proporțională de BNP de către ventriculii marcat hipertrofiați și încărcați cu presiune.

Radiografia toracică. În fazele incipiente ale DCM, mărirea cardiacă poate fi minimă și poate să nu fie detectată prin radiografia toracică. Cu toate acestea, în general, radiografia toracică evidențiază de obicei mărirea VS sau cardiomegalie generalizată care implică toate cele patru camere cardiace. În funcție de starea de volum a pacientului, pot exista sau nu constatări de congestie pulmonară. Cefalizarea fluxului sanguin sau redistribuirea vasculară pulmonară sunt semne precoce de supraîncărcare de volum, urmate de dezvoltarea edemului interstițial cu apariția liniilor Kerley B și a lichidului în fisurile interlobare, urmate de edem alveolar clar în volum avansat.

suprasarcina. Pot fi prezente revărsate pleurale și vena azigotă și vena cavă superioară pot fi dilatate, în special în cazul insuficienței ventriculare drepte. Ghidurile actuale privind insuficiența cardiacă recomandă efectuarea inițial a unei radiografii toracice (PA și laterală) la toți pacienții cu insuficiență cardiacă.37

Electrocardiografie (ECG). Dacă pacientul cu DCM prezintă semne sau simptome care se referă la insuficiență cardiacă, ECG evidențiază de obicei tahicardie sinusală. Cu toate acestea, este important de menționat că bradicardia sinusală poate fi prezentă și la mulți pacienți cu DCM în stadiu terminal. Morfologia ECG este rareori normală și prezintă adesea repolarizare nespecifică sau anomalii ale segmentului ST. Anomaliile de conducere, în special blocul de ramură stângă, hemiblocul anterior stâng, întârzierile nespecifice ale conducerii intraventriculare și, ocazional, blocul atrioventricular de gradul I sunt frecvente la pacienții cu simptome de lungă durată și pot fi markeri ai creșterii fibrozei interstițiale sau hipertrofiei miocitelor. Mărirea atrială stângă sau biatrială poate fi prezentă. Undele Q patologice anterioare, anterolaterale sau difuze care mimează infarctul miocardic sau o progresie slabă a undei R pot fi observate în cazul miocarditei virale sau când există fibroză extinsă a VS chiar și fără o cicatrice miocardică discretă. De asemenea, pot fi observate o varietate de tahiaritmii atriale și ventriculare și tulburări de conducere atrioventriculară. Fibrilația atrială se dezvoltă la aproximativ 20% dintre pacienți. Contracțiile ventriculare premature nu sunt o descoperire neobișnuită la ECG-urile de rutină la pacienții cu DCM. Orientările actuale privind insuficiența cardiacă recomandă efectuarea inițial a unei electrocardiograme cu douăsprezece derivații la toți pacienții cu insuficiență cardiacă.37

Monitorizare electrocardiografică ambulatorie (Holter). Există o relație inversă între severitatea aritmiei ventriculare și fracția de ejecție VS. Astfel, poate că nu este surprinzător faptul că majoritatea pacienților cu DCM vor avea PVC atunci când sunt monitorizați pe o perioadă de 24 de ore; în plus, aproximativ jumătate dintre pacienții cu DCM vor avea tahicardie ventriculară nesusținută la monitorizarea Holter de rutină ambulatorie de 24 de ore. Cu toate acestea, valoarea predictivă a monitorizării Holter ambulatorie ca instrument de screening de rutină la pacienții asimptomatici pentru identificarea riscului de moarte subită cardiacă nu a fost validată. Există date contradictorii din studiile care au implicat grupuri mici de pacienți cu privire la rolul monitorizării ECG ambulatorie de rutină ca factor de risc independent semnificativ pentru moartea subită cardiacă. Astfel, în prezent, screening-ul de rutină cu monitorizare Holter la pacienții cu insuficiență cardiacă asimptomatică nu este recomandat ca mijloc de încredere pentru a prezice acei pacienți care vor dezvolta moarte subită cardiacă.37

Semnal ECG mediu. La pacienții cu sincopă sau boală coronariană, prezența potențialelor tardive pe un semnal ECG mediu identifică acei pacienți cu risc crescut de a dezvolta tahicardie ventriculară și moarte subită. Deși potențialele tardive sunt mai puțin frecvente la pacienții cu DCM, dovezile actuale sugerează că un ECG mediu de semnal anormal poate, de asemenea, prezice aritmii ventriculare și moarte subită cardiacă la pacienții cu DCM. Cu toate acestea, studiile care evaluează utilitatea unei electrocardiograme de semnal pozitiv pentru a identifica un subgrup de pacienți cu insuficiență cardiacă dilatată cu risc de moarte subită au dat rezultate disparate. Într-adevăr, sensibilitatea semnalului ECG mediu variază între 22% și 100%, iar specificitatea variază de la 45% la 96% în diferite studii.82 Prin urmare, deși ECG-ul mediu al semnalului poate fi util pentru prezicerea evenimentelor viitoare la unii pacienți cu DCM, problemele inerente cu sensibilitatea, specificitatea și valoarea predictivă sugerează că pacienții care screening-ul mediu nu sunt un instrument de screening fiabil pentru ECG mediul risc crescut de moarte subită cardiacă. Ghidurile actuale privind insuficiența cardiacă nu recomandă utilizarea de rutină a electrocardiografiei cu semnal mediu pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă.37

Ecocardiografie. Ecocardiografia bidimensională și Doppler sunt tehnici extrem de utile pentru evaluarea funcției VS, dimensiunilor VS și structurilor valvulare la pacienții cu DCM (vezi și capitolul 36). În general, pacienții vor avea dilatare globală a VS, subțierea peretelui VS, hipokineză globală și o fracție de ejecție a VS mai mică de 35% până la 40%. Anomaliile de mișcare a peretelui segmentar pot fi observate cu stresul regional modificat al peretelui din cauza presiunilor de umplere crescute și contractilității scăzute sau cu miocardită acută datorată leziunii miocardice segmentare. Interesant este că prezența anomaliilor de mișcare a peretelui segmentar sugerează un rezultat mai favorabil decât dacă este prezentă hipokineza globală.83 Trombii apicali ventriculari stângi pot fi identificați la 40% dintre pacienții cu DCM.

Revărsatul pericardic mic poate fi uneori demonstrat, mai ales dacă o cauză inflamatorie infecțioasă sau neinfecțioasă este responsabilă pentru producerea DCM.

Ecocardiografia Doppler evidențiază de obicei grade ușoare de insuficiență mitrală și tricuspidiană și uneori urme de insuficiență pulmonară. Mecanismele insuficienței mitrale și tricuspidiene au fost atribuite măririi ventriculare, dilatației inelare, prelungirii cordelor tendinei, anomaliilor de contractilitate a mușchilor papilari și deplasării punctului de coaptare a foilor mitrale. Modelele Doppler de intrare mitrală pot oferi, de asemenea, informații utile despre presiunile de umplere crescute ale VS, care sunt sugerate de apariția unui raport E/A ridicat („pseudonormalizare") și a timpului scurt de relaxare izovolumică și a timpului de decelerare. Unda de umplere precoce crescută rezultă dintr-o presiune atrială stângă crescută, în timp ce timpul de decelerare rapidă reflectă o scădere suplimentară a complianței VS. Aceste constatări Doppler au fost asociate cu un prognostic prost în DCM.

Modalități mai noi de ecocardiografie au fost esențiale în diagnosticarea și stratificarea riscului de insuficiență cardiacă și selectarea terapiilor adecvate la pacienții cu insuficiență cardiacă. Imagistica tisulară Doppler este utilizată pe scară largă în documentarea asincroniei, disfuncției diastolice, evaluarea presiunilor de umplere, anomalii de mișcare a peretelui, demonstrarea anomaliilor structurale miocardice și caracterizarea cardiomiopatiei infiltrative sau hipertrofice. Imagistica cu tulpini pete a fost utilă în evaluarea performanței contractile independente de sarcină a ventriculului stâng. Imagistica tridimensională a fost utilă pentru o mai bună delimitare a anomaliilor valvulare și a anomaliilor structurale ale inimii. În prezent, conform Ghidurilor ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți, ecocardiografia bidimensională cu Doppler trebuie efectuată în timpul evaluării inițiale a tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă pentru a evalua FEVS, dimensiunea VS, grosimea peretelui și funcția valvei.37

Tehnici cu radionuclizi (vezi capitolul 36). Angiocardiografia cu radionuclizi multigated (MUGA) este un test foarte util pentru evaluarea inițială a fracției de ejecție VS la pacienții cu DCM. Atât fracțiile de ejecție din dreapta cât și ale VS pot fi cuantificate în mod fiabil cu această tehnică; în plus, variabilitatea interobservator și intertest pare să fie mai mică decât în cazul ecocardiografiei. Imagistica SPECT computerizată cu perfuzie miocardică cu control electrocardiografic cu emisie unică de fotoni este, de asemenea, o tehnică de ultimă generație pentru evaluarea combinată a perfuziei miocardice și a funcției VS cu cuantificarea LVEF într-un singur studiu. Datorită timpului de înjumătățire mai scurt, 99mTc-sestamibi sau 99mTc-tetrofosmin sunt agenții preferați pentru un studiu SPECT cu control. Deși este frecvent utilizată pentru a determina prezența ischemiei ca o cauză potențială a cardiomiopatiei, testarea de stres cu scintigrafia miocardică cu taliu 201 poate să nu fie o tehnică foarte specifică pentru diferențierea pacienților cu boală cardiacă ischemică de cei cu DCM, deoarece pacienții cu DCM pot avea atât anomalii de perfuzie reversibile, cât și fixe, care sunt legate de prezența fibrozei neinvasive miocardice,84.

imagistica cu scanare de perfuzie nucleară poate fi luată în considerare pentru a determina prezența ischemiei și a bolii coronariene la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție VS

(vezi și Capitolul 36).37 Pe lângă metodologiile anterioare, tehnicile cu radionuclizi au fost folosite și pentru a detecta prezența inflamației miocardice. Atât galiu-67 (un marker pentru inflamație), cât și anticorpi antimiozin marcați cu indiu-III (un marker pentru necroza miocitelor) au fost folosiți pentru a detecta miocardita în studii mici necontrolate.85 Aceste tehnici susțin diagnosticul de miocardită atunci când sunt suspectate clinic (Figura 24-9), dar nu au ca instrument de screening specific pentru pacienți. miocardită.85

Rezonanța magnetică cardiovasculară (CMR) (vezi capitolul 36). Rezonanța magnetică cardiovasculară este foarte utilă în evaluarea anatomiei miocardice, a funcției regionale și globale și a viabilității într-un singur cadru la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi și capitolul 36). Permite evaluarea perfuziei și leziunilor acute ale țesuturilor (edem și necroză), detectarea fibrozei, infiltrației și supraîncărcării cu fier, care pot ajuta la diagnosticarea cauzei care stau la baza DCM. Este o tehnică de încredere pentru

FIGURA 24-9 Imagistica de repaus cu izotop dublu cu anticorp 111In-antimiozină și SPECT 201Thallium la pacienții cu miocardită. A, Model scintigrafic al miocarditei difuze care arată captarea difuză de anticorpi antimiozină în întregul miocard VS și captarea normală de 201Taliu. B, Model scintigrafic al miocarditei focale care arată captarea de anticorpi antimiozină pe apex și peretele lateral VS și o scanare normală 201Thallium. (Din Sarda L, Colin P, Boccara F, et al. Miocardita la pacientii cu prezentare clinica a infarctului miocardic si angiograme coronariene normale. J Am Coll Cardiol 2001;37(3):786-792, reprodus cu permisiunea Journal of American College of Cardiology.)

monitorizarea progresiei bolii, în special pentru bolile infiltrative, cum ar fi cardiomiopatia datorată supraîncărcării cu fier. De asemenea, are un rol prognostic, deoarece dovezile privind valoarea predictivă a parametrilor derivați de CMR în insuficiența cardiacă apar rapid. În cazul cardiomiopatiei ischemice, există de obicei o hiperintensificare întârziată în zonele segmentare ale subendocardului, în timp ce în CMP neischemică, există de obicei o hiperintensificare a peretelui median, epicardic sau global (Figura 24-10). În DCM, fibroza peretelui median determinată de CMR este un predictor al obiectivului combinat al mortalității de toate cauzele și al spitalizării cardiovasculare și al morții subite cardiace. Acest lucru sugerează un rol potențial al CMR în stratificarea riscului pacienților cu DCM, care poate avea valoare în determinarea necesității terapiei cu dispozitiv.86

Cateterismul cardiac. Arteriografia coronariană este utilizată în primul rând ca bază pentru planificarea unor opțiuni de tratament ulterioare la pacienții care au boală cardiacă ischemică. Orientările actuale privind insuficiența cardiacă afirmă că arteriografia coronariană este rezonabilă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă care au boală coronariană cunoscută sau suspectată.37 La majoritatea pacienților cu DCM, arterele coronariene sunt normale, fără leziuni aterosclerotice; cu toate acestea, într-o mică parte pot exista dovezi de leziuni aterosclerotice ușoare, neobstructive, izolate, care pot să nu fie suficiente pentru a explica amploarea cardiomiopatiei. Prin urmare, în aceste cazuri, trebuie căutate alte cauze ale cardiomiopatiei. Ventriculograma relevă în general un ventricul dilatat cu contractilitate scăzută. Presiunile telediastolice ale VS sunt de obicei crescute. Cateterismul inimii drepte poate fi considerat un mijloc util de ajustare a terapiei medicale la pacientii cu simptome avansate, cu instabilitate hemodinamica sau perfuzie afectata la care adecvarea presiunilor de umplere nu poate fi determinata din evaluarea clinica, mai ales atunci cand sunt luate in considerare pentru suport vasodilatator si/sau inotrop si/sau mecanic, sau pentru evaluarea adecvarii unor pacienti pentru transplantul cardiac37.

Biopsie endomiocardică. Utilizarea de rutină a biopsiei endomiocardice ventriculare drepte ca instrument de diagnostic pentru evaluarea pacienților cu DCM nou diagnosticat nu este recomandată.37 Cu toate acestea, biopsia endomiocardică poate fi utilă la pacienții cu insuficiență cardiacă atunci când se suspectează un diagnostic specific care ar influența terapia. Poate da un nou diagnostic la până la 20% dintre pacienți și poate oferi o formă potențial nouă și/sau benefică de terapie la 5% dintre pacienți.87 Prin urmare, poate fi luată în considerare la pacienții cu afecțiuni miocardice sistemice sau infiltrative suspectate tratabile, cum ar fi sarcoidoza, sindromul hipereozinofil, miocardita de hipersensibilitate, aminocromatoza de hipersensibilitate, cardiomiopatie indusă de doxorubicină sau miocardită fulminantă. Mai mult, așa cum s-a menționat anterior, în anumite tipuri de miocardită fulminantă, în special miocardita cu celule gigantice, există sugestia că imunosupresia agresivă poate atenua progresia bolii. Prin urmare, biopsia endomiocardică poate fi deosebit de utilă în diagnosticarea pacienților care au un curs fulminant și/sau care se decompensează progresiv în ciuda terapiei medicale optime. În laboratoarele cu experiență, riscul de perforare a inimii de la biopsie este de aproximativ 1/200 (0,5%) și riscul de deces prin procedură este de 3 din 10.000 (0,03%).87 Prin urmare, în alegerea efectuării unei biopsii miocardice, clinicianul trebuie să cântărească potențialele beneficii ale punerii unei noi forme de diagnostic asociate cu riscul de terapie miocardică pentru care se efectuează o terapie specifică. biopsie în instituția sa.87

Strategii de tratament pentru cardiomiopatia dilatată

Prima prioritate în implementarea strategiilor de tratament pentru pacienții cu DCM este de a determina dacă afecțiunea are o cauză pentru care există o formă specifică de tratament.

Tabelul 24-2 enumeră o serie de strategii de tratament „specifice cauzei" concepute pentru a trata procesul bolii de bază care este responsabil pentru

Hiperintensificarea endocardică globală

Hiperenhancement al peretelui median

Hiperintensificarea epicardică

Miocardită

boala Chagas

Sarcoidoza

Scleroza sistemică

amiloidoza

E

FIGURA 24-10 Modele de amplificare tardivă a gadoliniului în cardiomiopatia dilatată pe axa lungă verticală (A și C) și pe axa scurtă (B și D). Un pacient fără intensificare

tardivă este prezentat în A și B, iar un pacient cu îmbunătățire marcată a peretelui median este prezentat în C și D. Modelul de intensificare (săgeți) este diferit de cel asociat cu boala coronariană din cauza economisirii endocardice și a distribuției teritoriului noncoronar. E, O reprezentare schematică a modelelor de hiperintensificare care sunt caracteristice pentru cardiomiopatia nonischemică. Rețineți că peretele median sau hiperintensificarea epicardică sugerează puternic o cauză nonischemică. (AD, De la Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, et al. Cardiovascular magnetic Resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2006;48(10):1977-1985. E, Retipărit cu permisiunea de la Shah DJ, Judd RM. JR, Zlatkin MB, et al, editori Imagistica prin rezonanță magnetică clinică, ed 3, New York, 2006, Elsevier.)

provocând cardiomiopatia dilatativă. A doua prioritate în implementarea strategiilor de tratament pentru DCM este inițierea terapiei de susținere „insuficiență cardiacă", ale cărei obiective ar trebui să fie (1) prelungirea vieții; (2) evitarea nevoii de spitalizări viitoare; (3) îmbunătățirea capacității funcționale și a calității vieții; și (4) pentru a preveni progresia insuficienței cardiace. În secțiunea care urmează, vom discuta doar acele strategii de tratament care par (la momentul scrierii acestui articol) a fi unice pentru tratamentul insuficienței cardiace pentru pacienții cu DCM.

Terapia medicală standard. Ghidurile actuale ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace recomandă utilizarea terapiei medicale standard pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, indiferent de cauza ischemică sau nonischemică sau diagnosticul DCM. 46),2-13-88 și sunt indicate pentru toți pacienții cu simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă și FEVS redusă.37 La pacienții care sunt intoleranți la inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de angiotensină II sunt recomandați ca alternative. În prezent, p-blocantele recomandate pentru tratamentul insuficienței cardiace includ succinatul de metoprolol, carvedilolul și bisoprololul, atât pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică cât și neischemică. În plus, diureticele și restricția de sare sunt recomandate la pacienții cu simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă care au dovezi de retenție de lichide.37 Nu există informații despre potențialele efecte diferențiale ale diureticelor asupra morbidității sau mortalității în insuficiența cardiacă ischemică versus nonischemică.

S-a raportat că antagonismul aldosteronului cu spironolactonă reduce mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, atât în cardiomiopatie dilatată, cât și în cardiomiopatie ischemică.89

388 Conform rezultatelor studiului RALES89, spironolactona (25 până la 50 mg/zi) este recomandată la pacienții cu simptome I recente sau actuale de insuficiență

cardiacă în repaus, în ciuda utilizării inhibitorilor ECA, diureticelor, digoxinei și a unui p-blocant, indiferent de cauza insuficienței cardiace, la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV NYHA cu ajustare a insuficienței cardiace de 35% și potasiu 35% mai puțin de CHLV. suplimente și urmărire atentă de laborator. Ghidurile actuale ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace recomandă adăugarea unui antagonist aldosteronului la pacienții selecționați cu simptome moderate până la severe de insuficiență cardiacă și FEVS redusă, care pot fi monitorizați cu atenție pentru menținerea funcției renale și concentrația normală de potasiu. antagoniști de aldosteron.90-91 Utilizarea combinată de rutină a unui inhibitor ECA, ARA și antagonist aldosteronului nu este recomandată.37

În ultimul deceniu, mai multe studii au arătat că blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), atunci când sunt adăugați la terapia de fond cu inhibitori ai ECA, pot duce la îmbunătățirea morbidității și mortalității combinate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică,3-92 atât la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă ischemică, cât și neischemică. Conform ghidurilor actuale, la pacienții cu simptomatologie persistentă cu FEVS redusă, care sunt deja tratați cu terapie convențională, poate fi luată în considerare adăugarea de blocanți ai receptorilor de angiotensină II.37 Este important să recunoaștem că, în cazul insuficienței cardiace cronice, studiile cu blocante ale receptorilor de angiotensină3,92 au fost efectuate în principal la pacienți cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (numai cu insuficiență cardiacă din clasa II până la III NYHA) studiu antagonist în insuficiența cardiacă cronică incluzând pacienți cu cauză neischemică) a fost efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă severă (clasa NYHA III-IV). În prezent, nu există studii clinice la scară largă, prospective, randomizate cu blocanți ai receptorilor de aldosteron la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică ușoară până la moderată și nu există studii directe care să compare ARA și blocanții receptorilor de aldosteron în tratamentul insuficienței cardiace, fie pentru pacienții ischemici sau nonischemici.

Digitalis poate fi benefic la pacienții cu simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă și FEVS redusă pentru a reduce spitalizările pentru insuficiență cardiacă. la pacienții cu DCM decât la pacienții cu boală cardiacă ischemică, iar retragerea digoxinei duce la o probabilitate semnificativ mai mare de deteriorare clinică la pacienții cu DCM.93 În studiul Digitalis Investigators' Group26, digoxina a fost asociată cu o reducere semnificativă a unui obiectiv combinat de deces sau spitalizare ca urmare a agravării insuficienței cardiace la pacienții cu sinusuri. Acest beneficiu a fost oarecum mai mare la pacienții cu cauză neischemică decât la cei cu cauză ischemică.26 Adică, pacienții cu DCM au fost observați că au o reducere a riscului cu 33% în obiectivul combinat de deces și spitalizare cu insuficiență cardiacă, comparativ cu o reducere de 21% a riscului la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Cauza acestei diferențe terapeutice este neclară în acest moment. Într-o cohortă retrospectivă recentă de pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică VS pe fond contemporan, tratamentul insuficienței cardiace incluzând inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și p-blocante, utilizarea digoxinei nu a fost asociată cu îmbunătățirea supraviețuirii nici la pacienții cu DCM, nici la pacienții cu cardiomiopatie ischemică.94

Recent, adăugarea unei doze fixe de dinitrat de izosorbid plus hidralazină la terapia standard pentru insuficiența cardiacă, inclusiv inhibitori ACE și p-blocante, s-a dovedit a fi eficientă în creșterea supraviețuirii în rândul pacienților negri cu insuficiență cardiacă avansată (clasa NYHA III-IV) și disfuncție sistolică VS95. ca nonischemic (40% din cauza hipertensiunii arteriale), dar analiza de subgrup a rezultatelor în funcție de cauza insuficienței cardiace nu a fost raportată.95 În prezent, combinația de hidralazină și nitrați este recomandată pentru a îmbunătăți rezultatele la afro-americani, cu simptome moderate până la severe de insuficiență cardiacă la terapia optimă cu inhibitori ai ECA, p-blocante și diuretice cu nitrați și diuretice. simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă și FEVS redusă cărora nu li se poate administra un inhibitor ECA sau un ARA din cauza intoleranței la medicamente, hipotensiunii arteriale sau insuficienței renale.37

Utilizarea primei generații de antagoniști ai calciului (diltiazem, verapamil sau nifedipină) cu efecte inotrope negative este considerată potențial dăunătoare la pacienții cu insuficiență cardiacă.37 Studii recente cu a doua generație de blocanți ai canalelor de calciu, cum ar fi amlodipina și felodipina, sugerează că acești agenți nu pot fi mai siguri, dar nu beneficiază de supraviețuire la pacienții cu insuficiență cardiacă. Rapoartele inițiale privind beneficiul supraviețuirii cu amlodipină (PRAISE-I)29 la pacienții cu cardiomiopatie dilatată, dar nu ischemică nu au reușit să fie reproduse de studiul randomizat pe scară largă (PRAISE-II) ulterioară, în care supraviețuirea a fost similară atât la pacienții cu IC ischemică, cât și la cei neischemic. Studiile cu felodipină au arătat rezultate similare. În studiul V-HeFT III, felodipina când a fost utilizată ca terapie vasodilatatoare suplimentară la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică a fost sigură, dar nu a avut niciun beneficiu suplimentar.96 În prezent, indiferent de cauza insuficienței cardiace, blocanții canalelor de calciu cu efecte inotrope negative nu sunt recomandați la pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă. În mod similar, alte medicamente despre care se știe că afectează negativ starea clinică a pacienților cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă ar trebui evitate sau retrase ori de câte ori este posibil, inclusiv medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și majoritatea medicamentelor antiaritmice.37

Dispozitive implantabile pentru terapie antiaritmică. Rolul defibrilatoarelor implantabile pentru prevenirea secundară a morții subite cardiace este clar stabilit atât pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică, cât și pentru cei cu cardiomiopatie neischemică (vezi capitolul 47). Defibrilatoarele implantabile scad riscul de moarte subită la pacienții cu disfuncție VS care au supraviețuit morții subite cardiace sau tahicardiei sau fibrilației ventriculare susținute.37,97 Pentru prevenția primară, există o mulțime de literatură care susține utilizarea profilactică a defibrilatoarelor implantabile pentru a preveni moartea subită cardiacă la pacienții cu cardiomiocardiopatie ischemică post-EF. infarct,37,98 și există dovezi recente care susțin utilizarea la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică.99 Două studii anterioare, Amiodarone versus Implantable Cardioverter-Defibrillator Trial (AMIOVIRT)100 și studiul DEFINITE101, nu au reușit să demonstreze un beneficiu semnificativ de supraviețuire la pacienții cu cardioterapie non-defibrilatoare implantabilă (ICD) cardiomiopatie și insuficiență cardiacă, în timp ce studiul Sudden

Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)99 a furnizat prima dovadă la scară largă a beneficiului supraviețuirii cu ICD pentru prevenirea primară a morții subite cardiace la pacienții cu DCM. În acest studiu, la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III NYHA și o fracțiune de ejecție VS de 35%, terapia ICD cu o singură derivație, numai șoc a redus mortalitatea globală cu 23%, în timp ce amiodarona nu a avut un efect favorabil asupra supraviețuirii. Cauza insuficienței cardiace a fost non-ischemică în 48%, iar rezultatele nu au variat nici în funcție de cauza ischemică sau non-ischemică. O meta-analiză recentă a studiilor care au înrolat 1854 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu cardiomiopatie nonischemică a sugerat o reducere semnificativă cu 31% a mortalității totale în rândul pacienților cu ICD sau terapie cu defibrilator de resincronizare cardiacă (CRT-D) (Figura 24-11).102

MORTALITATE DE TOATE CAUZELE PRIN PACIENȚII CU NICM RANDOMIZAȚI LA ICD SAU CRT-D
versus TERAPIA MEDICALĂ ÎN PREVENȚIE PRIMARĂ

I 1 1—i—i—iii | 1 1—i—i—iiiii

0,1 1,0 2,0 10

Trebuie remarcat faptul că pentru pacienții cu indicații standard pentru terapia ICD, dar fără indicație pentru stimularea cardiacă, stimularea cu două camere nu oferă niciun avantaj clinic față de stimularea de rezervă ventriculară și poate fi dăunătoare prin creșterea obiectivului combinat de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. mortalitatea la pacienții cu cardiomiopatie dilatată neischemică sau cardiopatie ischemică cu o FEVS mai mică sau egală cu 35% și simptome de clasa funcțională II sau III NYHA în timp ce primesc terapie medicală optimă cronică și care au așteptări rezonabile de supraviețuire cu o stare funcțională bună pentru mai mult de 1 an. 37

Terapie medicală antiaritmică. Studiile care abordează rolul terapiei antiaritmice în prelungirea supraviețuirii sau prevenirea morții subite în insuficiența cardiacă au dat rezultate disparate. Studiul de supraviețuire al terapiei antiaritmice în insuficiența cardiacă congestivă cu amiodaronă (CHF-STAT)27 a arătat că tratamentul cu amiodaronă a fost eficient în suprimarea aritmiilor ventriculare și îmbunătățirea funcției ventriculare; cu toate acestea, nu a redus incidența morții subite și nici nu a prelungit supraviețuirea în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, cu excepția unei tendințe de reducere a mortalității în rândul celor cu cardiomiopatie nonischemică. În studiul realizat de Grupo de Estudio de la Sobrevida

en la Insuficiență Cardiaca en Argentina (GESICA),104 amiodarona în doză mică a dus la reducerea mortalității totale, a morții subite cardiace și a decesului prin insuficiență cardiacă atât la pacienții dilatați nonischemici, cât și la cei ischemici. După cum sa menționat anterior, în studiul SCD-HeFT99, amiodarona nu a reușit să aibă niciun efect benefic asupra supraviețuirii în comparație cu un placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă, indiferent de cauză. În prezent, terapia medicală antiaritmică este rezervată pentru tratamentul individualizat al aritmiilor simptomatice, în special pentru suprimarea aritmiilor ventriculare după implantarea ICD sau aritmiilor supraventriculare, cum ar fi fibrilația atrială.

Este important de subliniat faptul că p-blocantele s-au dovedit, de asemenea, că reduc riscul de moarte subită cardiacă cu aproximativ 30% la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică sau neischemică, în plus față de beneficiul lor general în reducerea mortalității și a spitalizărilor cu insuficiență cardiacă.2-28-88

Terapia de resincronizare cardiacă. Mulți pacienți cu cardiomiopatie dilatată prezintă anomalii ale conducerii cardiace, cum ar fi blocul de ramură stângă sau întârzieri ale conducerii intraventriculare, care pot duce la asincronie ventriculară și, ca urmare, la reducerea volumului stroke. La pacienții cu insuficiență cardiacă, prezența blocului de ramură stângă (BBB) sau IVCD degradează și mai mult funcția ventriculară, contribuind direct la severitatea simptomelor de insuficiență cardiacă. Stimularea biventriculară cu derivații transvenoase în atriul drept, ventriculul drept și ventriculul stâng prin sinusul coronar poate restabili resincronizarea cardiacă (vezi capitolul 47). Mai multe studii recente: Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)105; Multisite Stimulation in Cardiomyopathy (MUSTIC)106; Comparația terapiei medicale, stimularea și defibrilarea în insuficiența cardiacă (COMPANION)107; și studiile de resincronizare cardiacă-insuficiență cardiacă (CARE-HF)108 au validat siguranța și eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă avansată. Datele din aceste studii au arătat îmbunătățiri semnificative statistic ale fracției de ejecție VS, clasa New York Heart Association, toleranța la efort și calitatea vieții. Mai mult, studiul COMPANION a demonstrat că la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și un interval QRS prelungit, terapia de resincronizare cardiacă a scăzut riscul combinat de deces din orice cauză sau prima spitalizare, iar atunci când este combinată cu un defibrilator implantabil, a redus semnificativ mortalitatea. Studiul CARE-HF108 mai recent a demonstrat că la pacienții cu insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă de clasa III sau IV datorată disfuncției sistolice VS (LVEF <35%) și asincronii cardiace (QRS >120 msec și sau alte dovezi de asincronie), resincronizarea cardiacă a îmbunătățit simptomele și calitatea vieții și a redus riscul de deces. În aceste studii, beneficiul a fost prezent atât la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică, cât și la pacienții neischemic. Mecanismele propuse implicate în îmbunătățirea funcției ventriculare cu stimularea biventriculară includ îmbunătățirea contribuției septale la ejecția ventriculară, creșterea timpului de umplere diastolică, reducerea insuficienței mitrale și prevenirea remodelării progresive. Terapia de resincronizare poate reduce, de

asemenea, aritmiile prin stabilizarea substratului de aritmie și prin îmbunătățirea stării insuficienței cardiace. Actualele ghiduri ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace

390 recomandă ca pacienții cu FEVS mai mică sau egală cu 35%, ritm sinusal și clasa funcțională NYHA III sau simptome ambu- Elatorii clasa IV, cu terapie medicală optimă și cu o durată QRS mai mare sau egală cu 0,12 secunde, să primească terapie de resincronizare cardiacă, cu sau fără un ICD-37 cel mai recent.

Studiul CH 24 CRT a demonstrat că la pacienții cu insuficiență cardiacă cu simptome cardiace ușoare (clasa I sau II NYHA), cu o fracție de ejecție de 30% sau mai puțin și o durată QRS de 130 msec sau mai mult, resincronizarea cardiacă cu terapia cu defibrilator folosind stimularea biventriculară nu a redus mortalitatea de toate cauzele, dar a redus diferența dintre beneficiile combinate ale insuficienței cardiace. sau cauza neischemică. Superioritatea terapiei de resincronizare cardiacă a fost determinată de o reducere cu 41% a riscului de evenimente de insuficiență cardiacă, o constatare care a fost evidentă în primul rând la un subgrup prespecificat de pacienți cu o durată QRS de 150 msec sau mai mult. Terapia de resincronizare cardiacă a fost asociată cu o reducere semnificativă a volumelor VS și îmbunătățirea fracției de ejecție. Nu a existat o diferență semnificativă între cele două grupuri în ceea ce privește riscul general de deces, cu o rată anuală de mortalitate de 3% în fiecare grup de tratament. Rezultatul acestui studiu, precum și al altor studii viitoare, poate extinde indicația terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții relativ asimptomatici (clasa I sau II NYHA) cu o fracție de ejecție scăzută și complex QRS larg. De asemenea, trebuie menționat că terapia de resincronizare cardiacă nu conferă beneficii la pacienții cu insuficiență cardiacă cu QRS îngust.110 Într-un studiu recent efectuat la pacienți cu insuficiență cardiacă cu FEVS mai mică de 35%, QRS de 130 msec și insuficiență cardiacă clasa NYHA III, aproximativ 47% dintre pacienți au avut insuficiență cardiacă din cauza non-ischemică. A existat o îmbunătățire semnificativă a clasei NYHA și a testului de mers de 6 minute în stratul nonischemic, dar nicio diferență în consumul maxim de oxigen sau scorurile calității vieții cu terapia de resincronizare cardiacă.110.

Anticoagulante (vezi și capitolul 52). Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă au factori multipli care predispun la evenimente tromboembolice. Cu toate acestea, adecvarea terapiei anticoagulante cronice în DCM a fost controversată. Studiul Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart failure (WATCH), un studiu multicentric, randomizat, international care compara eficacitatea aspirinei, clopidogrelului si warfarinei la pacientii cu insuficienta cardiaca, a fost cel mai mare studiu de terapii antitrombotice efectuate la pacientii cu insuficienta cardiaca cronica. Se pare că nu a reușit să arate diferențe majore între cele trei medicamente pentru a preveni obiectivul combinat al infarctului miocardic nonfatal, al accidentului vascular cerebral și al mortalității.111 În prezent, studiul Warfarin versus Aspirin in Patients with Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF), un National Institutes of Health, finanțat de National Institutes of Health, randomizat, dublu-orb, este în continuare

înrolare clinică sau dublu-orb. warfarina ar îmbunătăți supraviețuirea fără evenimente (deces sau accident vascular cerebral) în rândul pacienților cu FEVS la 35%, care nu au fibrilație atrială sau valve cardiace protetice mecanice și va oferi informații valoroase cu privire la rolul anticoagulării la pacienții cu insuficiență cardiacă. În absența studiilor controlate, datele disponibile nu susțin utilizarea anticoagulantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă, alții decât cei cu antecedente de fibrilație atrială, accident vascular cerebral anterior sau alte evenimente tromboembolice sau cu tromb vizibil proeminent sau mobil la ecocardiografie.

Agenți de modificare a lipidelor

Statine. Efectele non-lipidice sau pleiotrope ale inhibitorilor de 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductază (statine) au fost emise ipoteza că modifică în mod benefic mecanismele implicate în insuficiența cardiacă. În trecut, dovezile din studii experimentale, analize retrospective și investigații clinice limitate au sugerat că terapia cu statine poate îmbunătăți funcția ventriculară, starea insuficienței cardiace și rezultatele clinice independent de cauza insuficienței cardiace și prin alte mecanisme decât efectele statinei asupra dislipidemiei. Cu toate acestea, două studii randomizate, mari, prospective, publicate recent, nu au demonstrat niciun beneficiu clinic semnificativ al statinelor la pacienții cu insuficiență cardiacă. Doza zilnică de 10 mg nu a avut nici un efect asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică de orice cauză.112 În Controlled Rosuvastatin in Multinational Trial in Heart Failure (CORONA), din nou, tratamentul cu rosuvastatină nu a arătat niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea cardiovasculară la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă sistolică. eșec. Acest concept a fost tratat în detaliu în Capitolul 50.

Acizi grași polinesaturați (PUFA). Interesant este că în studiul GISSI-HF, administrarea pe termen lung a 1 g pe zi de acizi grași polinesaturați omega n-3 a fost foarte eficientă în reducerea atât a mortalității de orice cauză, cât și a internărilor cardiovasculare, atât la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică ischemică, cât și neischemică (Figura 24-12). În acest studiu, 30% dintre pacienții înrolați erau cu cardiomiopatie dilatată, iar beneficiul PUFA n-3 a fost demonstrat în toate subgrupurile predefinite, inclusiv cauzele neischemice.114 Acest studiu sugerează că acizii grași polinesaturați omega n-3 sunt de ajutor în îmbunătățirea rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Imunosupresia și imunomodularea în DCM. Deși s-a postulat o patogeneză autoimună pentru cardiomiopatia dilatativă, terapia imunosupresoare nu s-a dovedit a fi eficientă în studiile clinice. Eșecul studiului de tratament al miocarditei115 de a arăta un beneficiu semnificativ pentru terapia imunosupresoare este discutat în capitolul 31.

Pe baza posibilelor sale efecte imunomodulatoare, imunoglobulina intravenoasă a fost studiată ca un potențial agent benefic la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Deși

mecanismul exact de acțiune al imunoglobulinei intravenoase nu este cunoscut, au fost propuse un număr de mecanisme diferite, inclusiv blocarea receptorului Fc, neutralizarea autoanticorpilor, modularea activității citokinelor și activarea unui receptor Fc inhibitor. Este o terapie eficientă pentru boala Kawasaki la copii și s-a raportat că îmbunătățește funcția ventriculară la copiii cu cardiomiopatie dilatată de nou debut și la femeile cu cardiomiopatie postpartum.116 Rezultatele inițiale promițătoare observate la populația adultă nu au fost confirmate de intervenția multicentrică randomizată, controlată cu placebo, în cardiomiopatia acută și tricardiopatie (IMA). Acest subiect a fost tratat în continuare în capitolul 11.

Tehnica imunoadsorbției, îndepărtarea autoanticorpilor cu imunoadsorbție prin trecerea plasmei unui pacient peste coloane care conțin anticorpi imobilizați împotriva lanțurilor ușoare kappa și lambda imunoglobulinei (IgG) și a lanțurilor grele IgG a fost raportată a fi benefică în DCM. Wallukat și colab. au fost primii care au arătat că această tehnică a îndepărtat eficient anticorpii circulanți direcționați împotriva adrenoreceptorului P1 și au fost asociate cu o îmbunătățire a clasei funcționale NYHA la pacienții cu cardiomiopatie dilatată. s-a demonstrat că terapia cu imunoadsorbție și substituția ulterioară a imunoglobulinei G au ca rezultat o scădere marcată a expresiei antigenului HLA de clasa II miocardic (Figura 24-13), reducerea limfocitelor CD4 și CD8.

3494 3481

2876

2846

2543

2518

2261

2251

2066

1826

1896

1826

1718

1640

1342

1254

949

876

502

446

n-3 PUFA Placebo

FIGURA 24-12 Curbele Kaplan-Meier pentru timpul până la decesul din toate cauzele sau internarea la spital din motive cardiovasculare cu acizi grași polinesaturați n-3 (n-3 PUFA) versus placebo. Estimările au fost calculate cu un model de riscuri proporționale Cox, cu ajustare pentru internarea în spital pentru insuficiență cardiacă în anul precedent, stimulator cardiac anterior și stenoză aortică. (Din Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Efectul acizilor grași polinesaturați n-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet 2008; 372:1 223-1 230) din Lancet, reprodus cu permisiune.

CH 24

tu

3

?

c"

SV

IZ> po

o

3 n n> o^

□ p"

o

Cl

np

S_

o'

o

p

Antigenul HLA-clasa II înainte de antigenul HLA-clasa II după

imunoadsorbția și terapia cu IgG imunoadsorbția și terapia cu IgG FIGURA 24-13 Modificări ale expresiei antigenului HLA clasa II la același pacient înainte și după terapia de 3 luni cu IA și substituție ulterioară cu IgG (mărire 400x). (De la Staudt A, Schaper F, Stangl V, et al. Modificări imunohistologice în cardiomiopatia dilatată induse de terapia de imunoadsorbție și substituția ulterioară a imunoglobulinei. Circulation 2001;103:2681-2686.)

număr după 3 luni, și îmbunătățiri ale funcției VS și ale stării funcționale la pacienții selectați cu cardiomiopatie dilatativă.120 În ciuda dovezilor de atenuare a anumitor caracteristici ale inflamației miocardice la pacienți selectați, este important să subliniem lacunele existente în cunoștințele noastre cu privire la imunoadsorbția la pacienții cu

cardiomiopatie dilatativă. În prezent, nu este clar dacă toți pacienții cu cardiomiopatie dilatativă vor beneficia de terapia de imunoadsorbție sau dacă ar trebui tratați pacienții cu niveluri crescute de autoanticorpi circulanți. În al doilea rând, mecanismul (mecanismul) de acțiune al imunoadsorbției nu este cunoscut. Deși studiile au demonstrat scăderi ale autoanticorpilor circulanți, nu este deloc clar că s-a stabilit o relație cauză-efect. Imunoadsorbția poate duce la o scădere a rezistenței vasculare sistemice independent de îndepărtarea autoanticorpilor circulanți. Astfel, o parte din beneficiul hemodinamic care a fost observat poate fi legată de vasodilatație și nu de o îmbunătățire a funcției VS. În al treilea rând, strategia optimă pentru imunoadsorbție nu a fost încă determinată. Diferiți anchetatori folosesc diferite protocoale și diferite dispozitive imunoadsorbante. Din studiile existente nu este clar dacă imunoadsorbția singură, care ar fi de așteptat să moduleze imunitatea umorală, va fi suficientă pe termen lung sau dacă ar putea fi necesar să se încorporeze strategii care să conducă și la suprimarea imunității mediate celular.

O strategie recentă de terapie de imunomodulație nespecifică bazată pe dispozitiv, care implică reinjectarea sângelui pacienților care a fost expus la stres oxidativ ex vivo de către ozon și lumină ultravioletă, nu a reușit să arate nicio reducere a mortalității și a spitalizărilor cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cu clasa funcțională II-IV NYHA și disfuncție sistolica LV. Interesant este că, prin analiza de subgrup, pacienții cu cauză nonischemică și insuficiență cardiacă clasa II NYHA par să beneficieze de terapia de imunomodulare (vezi și capitolul 11). Imunomodularea sau terapiile imunosupresoare așteaptă validarea ulterioară și identificarea anumitor pacienți de care aceste strategii de tratament ar putea beneficia.

Hormonul de creștere (vezi capitolul 21). A existat un entuziasm din ce în ce mai mare pentru utilizarea hormonului de creștere la pacienții cu DCM, pe baza argumentului că ar putea exista o hipertrofie cardiacă compensatorie inadecvată în această tulburare. Hormonul de creștere și factorul de creștere asemănător insulinei 1 sunt implicați în mai multe procese fiziologice, cum ar fi controlul masei și funcției musculare, compoziția corpului și reglarea metabolismului nutrienților. Rapoartele anterioare au sugerat că terapia cu hormoni de creștere ar putea crește masa miocardică și ar putea reduce dimensiunea camerei VS, ceea ce duce la îmbunătățirea hemodinamicii, a metabolismului energetic al miocardului și a clinicii.

392 al pacienților cu insuficiență cardiacă.121 Studiile ulterioare randomizate, controlate cu placebo, ale hormonului de creștere uman I recombinant nu au arătat îmbunătățiri semnificative ale performanței cardiace sau ale stării clinice a pacienților cu cardiomiopatie dilatată, în ciuda creșterilor semnificative ale masei VS legate de modificările concentrațiilor serice de IGF-1. pacienții cu DCM este necunoscut.

Terapia genică (vezi și capitolul 50). După un deceniu de investigații preclinice și de faza 1 timpurie, terapia genică se dovedește probabil a fi o alternativă viabilă la

terapiile convenționale pentru insuficiența cardiacă. Până acum, în studiile preclinice, trei tipuri de studii de transfer de gene au fost investigate pentru a spori contractilitatea miocardică. Acestea includ modularea homeostazei calciului (supraexprimarea SERCa2 de către modelele DCM de șobolan sau șoareci transgenici), manipularea semnalizării receptorului p-adrenergic (transfecția sau supraexpresia genei receptorului p-adrenergic la modelele DCM de șobolan sau iepure) și creșterea rezistenței cardiomiocitelor la apoptoză (transferul genei adenovirale a antiapoptoticului GKP2 și Aknockl mic30) cardiomiopatie dilatată asociată cu apoptoza masivă a cardiomiocitelor).122 Cu toate acestea, în prezent, a fost dificil să se dezvolte tehnici de livrare a genelor foarte eficiente în miocard.

De la identificarea genei pentru distrofia musculară Duchenne în 1987, multe grupuri au raportat abordări de succes pentru livrarea vectorului adenoviral a distrofinei, produsul genei distrofiei musculare Duchenne, care a dus la restaurarea proteinelor complexe de glicoproteine asociate distrofinei la sarcolemă și ameliorarea simptomelor musculare din cele mai multe modele de strofie animală. genă studiată pe larg care este implicată în DCM, corectarea defectelor distrofinei, asociată cu cardiomiopatia legată de X, nu a fost încă studiată pe deplin la om.122

Angiogeneza și terapia celulară sunt discutate în capitolul 51.

Tratamentul anemiei. Anemia este foarte frecventă în insuficiența cardiacă atât la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică, cât și la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și este asociată cu rezultate foarte slabe. Datele preliminare au sugerat că tratamentul anemiei cu agenți de stimulare a eritropoietinei este asociat cu îmbunătățirea funcției cardiace, a clasei funcționale și cu reducerea spitalizărilor.124 Cu toate acestea, într-un studiu randomizat controlat placebo pe 319 de pacienți, tratamentul cu darbepoetină alfa nu a îmbunătățit semnificativ durata efortului, clasa NYHA, scorul NYHA sau calitatea insuficienței cardiace non-chimice sau indiferent de viață. cauza.125 Un studiu clinic mai definitiv, randomizat, multicentric (Reduction of Events With Darbepoetin Alfa in Heart Failure—RED-HF) este în curs de desfășurare pentru a determina eficacitatea tratamentului anemiei cu darbepoetin alfa asupra mortalității sau a spitalizărilor cu insuficiență cardiacă la subiecții cu disfuncție sistolică simptomatică VS și anemie. Până când sunt disponibile mai multe date, siguranța sau eficacitatea acestor agenți sau a altor strategii de tratament al anemiei rămâne neclară la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Vitamine, suplimente nutritive. Cu excepția acizilor grași polinesaturați omega n-3, care s-au dovedit a fi benefice în îmbunătățirea rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă (vezi secțiunea Agenți care modifică lipidele), alte suplimente alimentare sau nutriționale, cum ar fi vitamina E sau coenzima Q-10, nu au reușit să îmbunătățească în mod constant sau semnificativ funcția sistolica VS, calitatea vieții și alte boli ale pacienților cu insuficiență cardiacă și alte boli ale VS. disfuncție la populațiile occidentale.126 În prezent, utilizarea suplimentelor nutritive ca tratament

pentru insuficiența cardiacă nu este indicată la pacienții cu simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă sau DCM.37

Antrenamentul cu exerciții (vezi și capitolul 57). Multe studii observaționale sau mici au susținut antrenamentul pentru a îmbunătăți rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă, dar majoritatea nu au avut puterea statistică adecvată pentru a măsura efectele antrenamentului asupra rezultatelor clinice. Recentul Trial Controlled Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), cel mai mare studiu randomizat privind eficacitatea rolului și siguranța antrenamentului fizic în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, a înrolat peste 2000 de pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă, dintre care 48% au avut cauze nonischemice. În acest studiu, antrenamentul a dus la tendințe nesemnificative de reducere a mortalității de orice cauză, a mortalității cardiovasculare și a spitalizărilor. După ajustarea pentru predictori cu prognostic înalt, antrenamentul a fost asociat cu reduceri modeste, dar semnificative, ale mortalității sau spitalizării de orice cauză și ale mortalității cardiovasculare sau spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă.127 Rezultatele nu au fost diferite în funcție de cauza ischemică sau nonischemică. Orientările actuale recomandă ca antrenamentul fizic să fie luat în considerare pentru pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă stabili din punct de vedere medical, atât pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică, cât și pentru cei cu cardiomiopatie neischemică. Acest subiect este discutat mai detaliat în capitolul 57.

Tratamentul insuficienței cardiace acute decompensate în DCM. Managementul standard al insuficienței cardiace acute decompensate la pacienții spitalizați, inclusiv identificarea și tratamentul factorilor precipitanți precum hipertensiunea arterială, aritmiile, infecțiile, emboliile pulmonare, insuficiența renală și nerespectarea medicală sau alimentară; strategii de diagnostic, inclusiv măsurarea peptidei natriuretice de tip B; evaluarea adecvării perfuziei sistemice, monitorizarea stării volumului; tratament cu diuretice, oxigen, restricție de sare, vasodilatatoare, agenți inotropi sau vasopresori atunci când este indicat; monitorizare hemodinamică invazivă la anumiți pacienți cu instabilitate și incertitudine a presiunilor de umplere; continuarea terapiilor standard ale insuficienței cardiace orale; monitorizarea atentă a funcției renale și a electroliților; și coordonarea îngrijirii prespitalicești și postspitale sunt foarte asemănătoare la pacienții cu DCM ischemic sau nonischemic.37 Studiile recente cu antagoniști ai receptorilor de vasopresină, nesiritidă sau antagoniști ai receptorilor de adenozină inițiate pentru tratamentul acut al pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă nu au demonstrat niciun beneficiu în ceea ce privește mortalitatea pe termen lung sau insuficiența cardiacă, indiferent de cauza ischemică sau non-ischemică. Acest subiect este discutat în detaliu în capitolul 43.

Dispozitive mecanice de sprijin circulator. În ultimele 2 decenii, dispozitivele mecanice de suport circulator au evoluat constant în managementul clinic al insuficienței cardiace în stadiu terminal și au apărut ca un standard de îngrijire pentru tratamentul

insuficienței cardiace acute și cronice refractare la terapia medicală convențională, atât pentru pacienții cu cardiomiopatie dilatativă ischemică, cât și neischemică. Posibilele indicații pentru utilizarea suportului circulator mecanic sunt șocul cardiogen acut ca punte către transplant, o punte către recuperare și, mai recent, ca terapie de destinație. Datorită potențialului de recuperare a țesuturilor, pacienții cu DCM au fost de interes special pentru studiul inversării remodelării și îmbunătățirii funcției contractile cu dispozitive de suport cardiac. Aceste modalități sunt discutate în continuare în capitolul 56.

Tratamentul chirurgical al cardiomiopatiei dilatate. De zeci de ani, au existat numeroase intervenții chirurgicale pentru îmbunătățirea performanței VS, inversarea sau atenuarea remodelării VS, diminuarea contribuției insuficienței valvulare la pacienții cu DCM. Aceste intervenții au variat de la chirurgie de reconstrucție ventriculară, suport VS cu cardiomioplastie dinamică (cu utilizarea mușchiului latissimus dorsi), dispozitive pasive de reținere sau dispozitive Mysplint și chirurgie de valvă mitrală până la ventriculectomie parțială stângă. În ciuda entuziasmului inițial, majoritatea studiilor pe termen lung cu ventriculectomie stângă parțială nu au demonstrat o îmbunătățire susținută a rezultatelor clinice; prin urmare, ventriculectomia stângă parțială nu este recomandată la pacienții cu CMP nonischemic.37 Suportul ventricular stâng cu dispozitive pasive de izolare a fost asociat cu un impact benefic susținut asupra dimensiunii și formei VS la pacienți.

cu DCM, dar beneficiul de supraviețuire pe termen lung nu a fost demonstrat. Sunt efectuate studii suplimentare și pot oferi o perspectivă asupra pacienților care pot beneficia de aceste proceduri. Acest subiect este discutat în detaliu în Capitolul 55.

MULȚUMIRI

Cercetarea analizată aici a fost susținută, parțial, de fonduri de cercetare de la Departamentul Afacerilor Veteranilor și NIH (R01HL073017, R01HL089543, K30RR022295). Dr. Bozkurt este beneficiarul premiului pentru Programul de intrare în revizuire MERIT pentru afacerile veteranilor.

REFERINȚE

Richardson, P., McKenna, W., Bristow, M., și colab. (1996). Raportul Organizației Mondiale a Sănătății/societății internaționale și grupului de lucru al Federației de Cardiologie din 1995 privind definirea și clasificarea cardiomiopatiilor. Circulation, 93, 841-842.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenție cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Cohn, JN, & Tognoni, G. (2001). Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. N Engl J Med, 345, 1667-1675.

Adams, KF, Jr., Fonarow, GC, Emerman, CL, et al. (2005). Caracteristicile și rezultatele pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare și observații preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 149, 209-216.

Manolio, TA, Baughman, KL, Rodeheffer, R., et al. (1992). Prevalența și etiologia cardiomiopatiei dilatate idiopatice (rezumatul unui atelier al Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge. J Cardiol, 69, 1458-1466.

Dries, DL, Exner, DV, Gersh, BJ și colab. (1999). Diferențele rasiale în rezultatul disfuncției ventriculare stângi. N Engl J Med, 340, 609-616.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999). Diferențele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficiență cardiacă: analiza studiilor vasodilatatoare-insuficiență cardiacă. Grup de studiu privind vasodilatatorul-insuficiență cardiacă. J Card Fail, 5, 178-187.

BEST Investigatori. (2001). Un studiu al beta-blocantului bucindolol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344, 1659-1667.

Exner, DV, Dries, DL, Domanski, MJ, et al. (2001). Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparație cu pacienții albi cu disfuncție ventriculară stângă. N Engl J Med, 344, 1351-1357.

Dries, DL, Strong, MH, Cooper, RS, et al. (2002). Eficacitatea inhibării enzimei de conversie a angiotensinei în reducerea progresiei de la disfuncția ventriculară stângă asimptomatică la insuficiența cardiacă simptomatică la pacienții alb-negru. J Am Coll Cardiol, 40, 311-317.

Ho, KK, Anderson, KM, Kannel, WB și colab. (1993). Supraviețuirea după debutul insuficienței cardiace congestive la subiecții studiului cardiac Framingham. Circulation, 88, 107-115.

Schocken, DD, Arrieta, MI, Leaverton, PE, et al. (1992). Prevalența și rata mortalității insuficienței cardiace congestive în Statele Unite. J Am Coll Cardiol, 20, 301-306.

Anchetatorii SOLVD. (1991). Efectul enalaprilului asupra supraviețuirii la pacienții cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse și insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325, 293-302.

Bourassa, MG, Gurne, O., Bangdiwala, SI, et al. (1993). Istoria naturală și tiparele practicii curente în insuficiența cardiacă. Studiile investigatorilor disfuncției ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 22, 14A-19A.

Ghali, JK, Pina, IL, Gottlieb, SS, et al. (2002). Metoprolol CR/XL la pacienții de sex feminin cu insuficiență cardiacă: analiza experienței în studiul de intervenție randomizat cu eliberare prelungită cu metoprolol în insuficiența cardiacă (MERIT-HF). Circulație, 105, 1585-1591.

Simon, T., Mary-Krause, M., Funck-Brentano, C., et al. (2001). Diferențele de sex în prognosticul insuficienței cardiace congestive: rezultate din studiul bisoprololului insuficienței cardiace (CIBIS II). Circulation, 103, 375-380.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Nieminen, MS, Harjola, VP, Hochadel, M., și colab. (2008). Diferențele legate de sex la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă acută. Rezultatele sondajului EuroHeart II. Eur J Heart Fail, 10, 140-148.

Dec, GW şi Fuster, V. (1994). Cardiomiopatie dilatată idiopatică. N Engl J Med, 331, 1564-1575.

Sugrue, DD, Rodeheffer RJ, Codd, MB și colab. (1992). Cursul clinic al cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Un studiu bazat pe populație. Ann Intern Med, 117, 117-123.

Kubo, T., Matsumura, Y., Kitaoka, H., şi colab. (2008). Îmbunătățirea prognosticului cardiomiopatiei dilatative la vârstnici în ultimii 20 de ani. J Cardiol, 52, 111-117.

Amoah, AG și Kallen, C. (2000). Etiologia insuficienței cardiace văzută de la un centru național de trimitere cardiacă din Africa. Cardiologie, 93, 11-18.

Felker, GM, Thompson, RE, Hare, JM și colab. (2000). Cauzele care stau la baza și supraviețuirea pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie inițial inexplicabilă. N Engl J Med, 342, 1077-1084.

Steimle, AE, Stevenson, LW, Fonarow, GC și colab. (1994). Predicția ameliorării cardiomiopatiei cu debut recent după trimiterea pentru transplant de inimă. J Am Coll Cardiol, 23, 553-559.

Ehlert, FA, Cannom, DS, Renfroe, EG, et al. (2001). Comparația dintre cardiomiopatia dilatată și boala coronariană la pacienții cu aritmii ventriculare care pun viața în pericol: diferențe de prezentare și rezultat în registrul AVID. Am Heart J, 142, 816-822.

Grupul de Investigare Digitalis. (1997). Efectul digoxinei asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 336, 525-533.

Singh, SN, Fletcher, RD, Fisher, SG și colab. (1995). Amiodarona la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și aritmie ventriculară asimptomatică. Studiu de supraviețuire a terapiei antiaritmice în insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 77-82.

Anchetatori și Comitete CIBIS-II. (1999). Studiul II al bisoprololului insuficienței cardiace (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Packer, M., O'Connor, CM, Ghali, JK, et al. (1996). Efectul amlodipinei asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. Grup de studiu prospectiv randomizat de evaluare a supraviețuirii amlodipinei. N Engl J Med, 335, 1107-1114.

Pian, MR (2002). Cardiomiopatie alcoolică: incidență, caracteristici clinice și fiziopatologie. Cufăr, 121, 1638-1650.

Walsh, CR, Larson, MG, Evans, JC, et al. (2002). Consumul de alcool și riscul de insuficiență cardiacă congestivă în studiul Framingham cardiac. Ann Intern Med, 136, 181-191.

Abramson, JL, Williams, SA, Krumholz, HM, et al. (2001). Consum moderat de alcool și risc de insuficiență cardiacă în rândul persoanelor în vârstă. JAMA, 285, 1971-1977.

Lang, RM, Borow, KM, Neumann, A., et al. (1985). Efecte cardiace adverse ale ingerării acute de alcool la adulții tineri. Ann Intern Med, 102, 742-747.

Preedy, VR, Atkinson, LM, Richardson, PJ și colab. (1993). Mecanisme de afectare cardiacă indusă de etanol. Br Heart J, 69, 197-200.

Bakeeva, LE, Skulachev, VP, Sudarikova, YV, et al. (2001). Mitocondriile intră în nucleu (o altă problemă în alcoolismul cronic). Biochimie (Mosc), 66, 1335-1341.

Pavan, D., Nicolosi, GL, Lestuzzi, C., et al. (1987). Normalizarea variabilelor funcției ventriculare stângi la pacienții cu cardiomiopatie alcoolică după încetarea consumului excesiv de alcool: un studiu ecocardiografic. Eur Heart J, 85, 535-540.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare focalizată în 2009: Ghidurile ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association privind ghidurile de practică: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor. Tiraj, 119, 1977-2016.

Chakko, S., & Myerburg, RJ (1995). Complicațiile cardiace ale abuzului de cocaină. Clin Cardiol, 18, 67-72.

Om, A., Warner, M., Sabri, N., et al. (1992). Frecvența bolii coronariene și a disfuncției ventriculului stâng la consumatorii de cocaină. Am J Cardiol, 69, 1549-1552.

Virmani, R., Robinowitz, M., Smialek, JE, et al. (1988). Efectele cardiovasculare ale cocainei: un studiu de autopsie pe 40 de pacienți. Am Heart J, 115, 1068-1076.

Bozkurt, B., Kribbs, S., Clubb, FJ, Jr., et al. (1998). Concentrațiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale factorului de necroză tumorală-a promovează disfuncția ventriculară stângă progresivă și remodelarea la șobolani. Circulation, 97, 1382-1391.

Barbaro, G., Di Lorenzo, G., Grisorio, B., et al. (1998). Incidența cardiomiopatiei dilatate și detectarea HIV în celulele miocardice ale pacienților HIV pozitivi. Gruppo Italiano per lo Studio Cardiologico dei Pazienti Affetti da AIDS. N Engl J Med, 339, 1093-1099.

Raidel, SM, Haase, C., Jansen, NR, et al. (2002). Expresia transgenică miocardică țintită a HIV Tat provoacă cardiomiopatie și leziuni mitocondriale. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 282, H1672-H1678.

Kaul, S., Fishbein, MC și Siegel, RJ (1991). Manifestări cardiace ale sindromului imunodeficienței dobândite: o actualizare din 1991. Am Heart J, 122, 535-544.

Grody, WW, Cheng, L. și Lewis, W. (1990). Infecția inimii cu virusul imunodeficienței umane. Am J Cardiol, 66, 203-206.

Rossi, MA și Bestetti, RB (1995). Provocarea cardiomiopatiei chagasice. Rolurile patologice ale anomaliilor autonome, mecanismele autoimune și modificările microvasculare și implicațiile terapeutice. Cardiologie, 86, 1-7.

Burke, AP, Saenger, J., Mullick, F., et al. (1991). Miocardită de hipersensibilitate. Arch Pathol Lab Med, 115, 764-769.

Paradiso, M., Gabrielli, F., Masala, C., et al. (2001). Evaluarea implicării miocardice în lupusul eritematos sistemic prin electrocardiografie și ecocardiografie cu medie de semnal. Acta Cardiol, 56, 381-386.

Kazzam, E., Caidahl, K., Hallgren, R., et al. (1991). Evaluarea non-invazivă a funcției sistolice a ventriculului stâng în scleroza sistemică. Eur Heart J, 12, 151-156.

Goldenberg, J., Ferraz, MB, Pessoa, AP, et al. (1992). Implicarea cardiacă simptomatică în artrita reumatoidă juvenilă. Int J Cardiol, 34, 57-62.

Elkayam, U., Tummala, PP, Rao, K., et al. (2001). Rezultatele materne și fetale ale sarcinilor ulterioare la femeile cu cardiomiopatie peripartum. N Engl J Med, 344, 1567-1571.

O'Connell, JB, Costanzo-Nordin, MR, Subramanian, R., et al. (1986). Cardiomiopatia peripartum: caracteristici clinice, hemodinamice, histologice și prognostice. J Am Coll Cardiol, 8, 52-56.

Alpert, MA (2001). Cardiomiopatia obezității: fiziopatologia și evoluția sindromului clinic. Am J Med Sci, 321, 225-236.

Schulze, PC (2009). Acumularea lipidelor miocardice și lipotoxicitatea în insuficiența cardiacă. J Lipid Res, 50(11), 2137-2138.

Kenchaiah, S., Evans, JC, Levy, D., și colab. (2002). Obezitatea și riscul de insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 347, 305-313.

Bozkurt, B. și Deswal, A. (2005). Obezitatea ca factor de prognostic în insuficiența cardiacă cronică simptomatică. Am Heart J, 150, 1233-1239.

Alpert, MA, Lambert, CR, Panayiotou, H., et al. (1995). Relația dintre durata obezității morbide și masa ventriculară stângă, funcția sistolică și umplerea diastolică și efectul pierderii în greutate. Am J Cardiol, 76, 1194-1197.

Ristow, B., Rabkin, J. și Haeusslein, E. (2008). Îmbunătățirea cardiomiopatiei dilatative după chirurgia bariatrică. J Card Fail, 14, 198-202.

Sayin, T. și Guldal, M. (2005). Sibutramină: posibilă cauză a unei cardiomiopatii reversibile. Int J Cardiol, 99, 481-482.

Beck-da-Silva, L., Higginson, L., Fraser, M., et al. (2005). Efectul orlistat la pacienții obezi cu insuficiență cardiacă: un studiu pilot. Congest Heart Fail, 11, 118-123.

Klein, I. și Ojamaa, K. (2001). Hormonul tiroidian și sistemul cardiovascular. N Engl J Med, 344, 501-509.

Lee, RT, Plappert, M. și Sutton, MG (1990). Forța de ejecție sistolică a ventriculului stâng deprimat în hipotiroidie. Am J Cardiol, 65, 526-527.

Colao, A., Marzullo, P., Di Somma, C., et al. (2001). Hormonul de creștere și inima. Clin Endocrinol (Oxf), 54, 137-154.

Osterziel, KJ, Strohm, O., Schuler, J., et al. (1998). Studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al hormonului uman de creștere recombinant la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică din cauza cardiomiopatiei dilatative. Lancet, 351, 1233-1237.

Djoenaidi, W., Notermans, SL, & Dunda, G. (1992). Cardiomiopatie Beriberi. Eur J Clin Nutr, 46, 227-234.

Retter, AS (1999). Carnitina și rolul ei în bolile cardiovasculare. Heart Dis, 1, 108113.

Razeghi, P., Young, ME, Ying, J., et al. (2002). Reglarea în jos a expresiei genelor metabolice în inima umană defectuoasă înainte și după descărcarea mecanică. Cardiologie, 97, 203-209.

Holubarsch, CJ, Rohrbach, M., Karrasch, M., et al. (2007). Un studiu clinic multicentric randomizat dublu-orb pentru a evalua eficacitatea și siguranța a două doze de etomoxir în comparație cu placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă moderată: studiul ERGO (etomoxir pentru recuperarea oxidării glucozei). Clin Sci (Londra), 113, 205-212.

Cheng, TO (2002). Deficit de seleniu și cardiomiopatie. JR Soc Med, 95, 219220.

Mahon, NG, Coonar, AS, Jeffery, S., et al. (2000). Mutații ale genei hemocromatozei în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Heart, 84, 541-547.

Gochee, PA și Powell, LW (2001). Ce este nou în hemocromatoză. Curr Opin Hematol, 8, 98-104.

Wojcik, JP, Speechley, MR, Kertesz, AE și colab. (2002). Istoria naturală a homozigoților C282Y pentru hemocromatoză. Can J Gastroenterol, 16, 297-302.

Umana, E., Solares, CA și Alpert, MA (2003). Cardiomiopatie indusă de tahicardie. Am J Med, 114, 51-55.

Shelton, RJ, Clark, AL, Goode, K., și colab. (2009). Un studiu randomizat, controlat al frecvenței versus controlul ritmului la pacienții cu fibrilație atrială cronică și insuficiență cardiacă: (studiu CAFE-II). Heart, 95, 924-930.

Limas, CJ, Goldenberg, IF și Limas, C. (1989). Autoanticorpi împotriva |3-adrenoceptori în cardiomiopatia dilatativă idiopatică umană. Circ Res, 64, 97-103.

Carlquist, JF, Menlove, RL, Murray, MB și colab. (1991). Asocieri de antigen HLA clasa II (DR și DQ) în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Circulation, 83, 515-522.

Maisel, AS, Krishnaswamy, P., Nowak, RM, et al. (2002). Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul de urgență al insuficienței cardiace. N Engl J Med, 347, 161-167.

Koglin, J., Pehlivanli, S., Schwaiblmair, M., și colab. (2001). Rolul peptidei natriuretice cerebrale în stratificarea riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 38, 1934-1941.

Troughton, RW, Frampton, CM, Yandle, TG, et al. (2000). Tratamentul insuficienței cardiace ghidat de concentrațiile plasmatice ale peptidei natriuretice cerebrale aminoterminale (N-BNP). Lancet, 355, 1126-1130.

Dhaliwal, AS, Deswal, A., Pritchett, A., et al. (2009). Reducerea nivelurilor de BNP cu tratamentul insuficienței cardiace decompensate și a evenimentelor clinice viitoare. J Card Fail, 15, 293-299.

Mizuno, Y., Yoshimura, M., Harada, E., et al. (2000). Nivelurile plasmatice ale peptidelor natriuretice de tip A și B la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică sau cardiomiopatie dilatată idiopatică. Am J Cardiol, 86, 1036-1040, A11.

Mancini, DM, Wong, KL și Simson, MB (1993). Valoarea prognostică a unei electrocardiograme anormale a semnalului mediu la pacienții cu cardiomiopatie congestivă nonischemică. Circulation, 87, 1083-1092.

Wallis, DE, O'Connell, JB, Henkin, RE, et al. (1989). Anomalii de mișcare a peretelui segmentar în cardiomiopatia dilatată. J Am Coll Cardiol, 13, 311-315.

Glamann, DB, Lange, RA, Corbett, JR, et al. (1992). Utilitatea diferitelor tehnici cu radionuclizi pentru a distinge cardiomiopatia dilatativă ischemică de cea neischemică. Arch Intern Med, 152, 769-772.

Dec, GW, Palacios, I., Yasuda, T., et al. (1990). Imagistica cardiacă cu anticorpi antimiozină: rolul său în diagnosticul miocarditei. J Am Coll Cardiol, 16, 97-104.

Assomull, RG, Prasad, SK, Lyne, J., și colab. (2006). Rezonanța magnetică cardiovasculară, fibroza și prognosticul în cardiomiopatia dilatativă. J Am Coll Cardiol, 48, 19771985.

Mason, JW (1989). Meritul clinic al biopsiei endomiocardice. Circulation, 79, 971-979.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienţei cardiace cu carvedilol din SUA. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidităţii şi mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă severă. Investigatorii studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 341, 709-717.

Bozkurt, B., Agoston, I., & Knowlton, AA (2003). Complicaţiile utilizării inadecvate a spironolactonei în insuficienţa cardiacă: când un medicament vechi iese din linii directoare noi. J Am Coll Cardiol, 41, 211-214.

Juurlink, DN, Mamdani, MM, Lee, DS, et al. (2004). Ratele de hiperkaliemie după publicarea studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 351, 543-551.

McMurray, JJ, Ostergren, J., Swedberg, K., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolică a ventriculului stâng redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet, 362, 767-771.

Adams, KF, Jr., Gheorghiade, M., Uretsky, BF, et al. (1997). Pacienţii cu insuficienţă cardiacă uşoară se agravează în timpul întreruperii tratamentului cu digoxină. J Am Coll Cardiol, 30, 42-48.

Dhaliwal, AS, Bredikis, A., Habib, G., et al. (2008). Digoxină şi rezultatele clinice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolice în terapia de fond contemporană a insuficienţei cardiace. Am J Cardiol, 102, 1356-1360.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., şi colab. (2004). Combinaţie de dinitrat de izosorbid şi hidralazină la negri cu insuficienţă cardiacă. N Engl J Med, 351, 2049-2057.

Cohn, JN, Ziesche, S., Smith, R., şi colab. (1997). Efectul antagonistului de calciu felodipin ca terapie vasodilatatoare suplimentară la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică trataţi cu enalapril: V-HeFT III. Grup de studiu Vasodilatator-Insuficienţă cardiacă (V-HeFT). Circulation, 96, 856-863.

Anchetatorii AVID. (1997). O comparaţie a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienţii resuscitaţi din aritmii ventriculare aproape fatale. N Engl J Med, 337, 1576-1583.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienţii cu infarct miocardic şi fracţie de ejecţie redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB şi colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienţa cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225-237.

Strickberger, SA, Hummel, JD, Bartlett, TG, et al. (2003). Amiodarona versus cardioverter-defibrilator implantabil: studiu randomizat la pacienții cu cardiomiopatie dilatată neischemică și tahicardie ventriculară asimptomatică nesuștinută - AMIOVIRT. J Am Coll Cardiol, 41, 1707-1712.

Kadish, A., Dyer, A., Daubert, JP, și colab. (2004). Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă neischemică. N Engl J Med, 350, 21512158.

Desai, AS, Fang, JC, Maisel, WH, et al. (2004). Defibrilatoare implantabile pentru prevenirea mortalității la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. JAMA, 292, 2874-2879.

Wilkoff, BL, Cook, JR, Epstein, AE, și colab. (2002). Stimularea cu dublă cameră sau stimularea de rezervă ventriculară la pacienții cu un defibrilator implantabil: studiul cu dublă cameră și defibrilator implantabil VVI (DAVID). JAMA, 288, 3115-3123.

Doval, HC, Nul, DR, Grancelli, HO, et al. (1994). Studiu randomizat al amiodaronei cu doze mici în insuficiența cardiacă congestivă severă. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Lancet, 344, 493-498.

Abraham, WT, Fisher, WG, Smith, AL și colab. (2002). Resincronizarea cardiacă în insuficiența cardiacă cronică. N Engl J Med, 346, 1845-1853.

Linde, C., Leclercq, C., Rex, S., et al. (2002). Beneficiile pe termen lung ale stimularii biventriculare în insuficiența cardiacă congestivă: rezultate din studiul de stimulare multisit în cardiomiopatie (MUSTIC). J Am Coll Cardiol, 40, 111-118.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., și colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., și colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539-1549.

Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS și colab. (2009). Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 361, 1329-1338.

Beshai, JF, Grimm, RA, Nagueh, SF și colab. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă cu complexe QRS înguste. N Engl J Med, 357, 2461-2471.

Massie, BM, Krol, WF, Ammon, SE, et al. (2004). Studiul cu warfarină și terapia antiplachetă în insuficiența cardiacă (WATCH): justificare, design și caracteristicile inițiale ale pacientului. J Card Fail, 10, 101-112.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Marchioli, R., et al. (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1231-1239.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Marchioli, R., et al. (2008). Efectul acizilor grași polinesaturați n-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1223-1230.

Mason, JW, O'Connel, JB, Herskowitz, A., şi colab. (1995). Un studiu clinic de terapie imunosupresoare pentru miocardită. N Engl J Med, 333, 269-275.

Bozkurt, B., Villaneuva, FS, Holubkov, R., et al. (1999). Imunoglobulină intravenoasă în terapia cardiomiopatiei peripartum. J Am Coll Cardiol, 34, 177-180.

Wallukat, G., Reinke, P., Dorffel, WV, și colab. (1996). Îndepărtarea autoanticorpilor în cardiomiopatia dilatată prin imunoadsorbție. Int J Cardiol, 54, 191-195.

Felix, SB, Staudt, A., Dorffel, WV, et al. (2000). Efectele hemodinamice ale imunoadsorbției și substituția ulterioară a imunoglobulinei în cardiomiopatia dilatativă: rezultate de trei luni dintr-un studiu randomizat. J Am Coll Cardiol, 35, 1590-1598.

Muller, J., Wallukat, G., Dandel, M., şi colab. (2000). Adsorbția imunoglobulinei la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 101, 385-391.

Staudt, A., Schaper, F., Stangl, V., şi colab. (2001). Modificări imunohistologice în cardiomiopatia dilatativă induse de terapia de imunoadsorbție și substituția ulterioară cu imunoglobuline. Circulation, 103, 2681-2686.

Fazio, S., Sabatini, D., Capaldo, B., et al. (1996). Un studiu preliminar al hormonului de creștere în tratamentul cardiomiopatiei dilatative. N Engl J Med, 334, 809-814.

Isner, JM (2002). Terapia genică miocardică. Nature, 415, 234-239.

Dubowitz, V. (2002). Atelier special centenar-101-lea workshop internațional ENMC: posibilități terapeutice în distrofia musculară Duchenne, 30 noiembrie-2 decembrie 2001, tulburare neuromusculară (12). Olanda: Naarden.

Silverberg, DS, Wexler, D., Blum, M., și colab. (2000). Utilizarea eritropoietinei subcutanate și a fierului intravenos pentru tratamentul anemiei insuficienței cardiace congestive severe și rezistente îmbunătățește funcția cardiacă și renală și clasa funcțională cardiacă și reduce semnificativ spitalizările. J Am Coll Cardiol, 35, 1737-1744.

Ghali, JK, Anand, IS, Abraham, WT și colab. (2008). Studiu randomizat dublu-orb cu darbepoetină alfa la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică și anemie. Circulation, 117, 526-535.

Watson, PS, Scalia, GM, Galbraith, A., et al. (1999). Lipsa efectului coenzimei Q asupra funcției ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 33, 1549-1552.

O'Connor, CM, Whellan, DJ, Lee, KL și colab. (2009). Eficacitatea și siguranța antrenamentului fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. JAMA, 301, 1439-1450.

CAPITOLUL 25

Insuficiența cardiacă ca o consecință a cardiomiopatiei restrictive

Ali J. Marian

Cardiomiopatia hipertrofică (HCM) este o boală fascinantă. De la prima sa descriere de către patologul francez Liouville în secolul al XIX-lea, HCM a continuat să intrigă diverși experți, de la patologi la clinicieni și, mai recent, geneticieni. Interesul continuu pentru HCM a fost în mare măsură paralel cu progresele tehnologice din medicină. În consecință, HCM a fost în primul rând o entitate patologică pentru prima jumătate a secolului XX1-2 și a fost în mare parte nerecunoscută ca entitate clinică până în a doua jumătate a secolului XX.3-5 În timpul ultimei ere, descrierea fenotipică a HCM s-a bazat pe dezvoltarea instrumentelor moderne de diagnostic, cum ar fi cateterismul cardiac și ecocardiografia. În anii 1960, Braunwald și colab. au inventat termenul „stenoză subaortică hipertrofică idiopatică" sau „IHSS" și au oferit primele caracteristici hemodinamice cuprinzătoare ale obstrucției tractului de ieșire a ventriculului stâng (LV) la pacienții cu HCM.6-8 Prin urmare, HCM a fost recunoscută în principal ca o boală caracterizată prin obstrucție a fluxului. Recunoașterea obstrucției tractului de ieșire ca o caracteristică fenotipică majoră a HCM a condus în curând la descrierea miectomiei septului chirurgical printr-o abordare transaortică ca o tehnică eficientă de reducere a obstrucției tractului de ieșire, o procedură cunoscută pe scară largă ca procedura Morrow. artera coronară.10 Aceasta din urmă tehnică este eficientă și în reducerea gradientului tractului de evacuare VS și pentru ameliorarea simptomatică.

Utilizarea pe scară largă a modului M și a ecocardiografiei bidimensionale în anii 1970 a extins spectrul fenotipic al HCM dincolo de forma obstructivă pentru a include hipertrofia concentrică a VS și hipertrofia septală asimetrică (ASH).11 Curând, ecocardiografia Doppler a apărut ca o metodă neinvazivă robustă pentru a demonstra și a cuantifica obstrucția VS. disfuncție în HCM.12-14 Mai recent, imagistica Doppler tisulară a fost aplicată pentru a delimita disfuncția miocardică, în ciuda funcției sistolice globale păstrate, și pentru a demonstra utilitatea sa potențială pentru a diagnostica boala precoce și independent de expresia hipertrofiei cardiace. Descoperirea a fost un eveniment de cotitură și a fost urmată în curând de identificarea a peste o duzină de gene cauzale și a câteva sute de mutații și loci modificatori. Cu toate acestea, a devenit, de asemenea, clar că fenotipul în HCM este determinat nu numai de mutațiile cauzale, ci și de genele modificatoare și diverși alți factori genetici și negenetici.

Moartea subită cardiacă (SCD) a fost întotdeauna principala preocupare a pacienților și a medicilor deopotrivă. Îngrijorarea este evidențiată de faptul că HCM este o cauză majoră a MSC la tineri și că MSC apare adesea la indivizi aparent sănătoși și asimptomatici.18

Provocarea dificilă este stratificarea adecvată a riscului și identificarea subgrupului de indivizi care sunt

396 pot avea o mutație cauzală de bază pentru HCM sau pot avea un fond genetic care îi face predispuși la un răspuns hipertrofic I îmbunătățit la hipertensiunea sistemică. În primul scenariu, hipertensiunea sistemică ar putea servi ca un factor care contribuie la expresia fenotipică a hipertrofiei cardiace în HCM. Cu toate acestea, deși este convențională, prezența hipertensiunii sistemice CH 25 sau chiar a anomaliilor valvulare nu este suficientă pentru a exclude definitiv HCM. Această dilemă este adesea întâlnită la sportivii profesioniști de competiție care prezintă hipertrofie cardiacă semnificativă, necesitând distincția între hipertrofia patologică a HCM și hipertrofia fiziologică a efortului. Distincția este crucială deoarece HCM este cea mai frecventă cauză vizibilă a MSC la sportivii profesioniști și diagnosticul îi împiedică să participe la sporturile de competiție. Indicii clinice cum ar fi amploarea, severitatea și tipul hipertrofiei cardiace, ventriculul stâng hiperdinamic, dimensiunea mică a cavității VS, prezența obstrucției tractului de ieșire și doppler-ul tisular sau anomaliile de rezonanță magnetică ale miocardului ar putea ajuta la diferențierea HCM adevărată de alte condiții hipertrofice.

Diagnosticul clinic al HCM bazat pe prezența hipertrofiei cardiace primare este, de asemenea, agravat de condițiile de fenocopie, care sunt boli care provoacă hipertrofie cardiacă grosieră și imită HCM. Condițiile de fenocopie includ diferite boli de depozitare, boli mitocondriale, sindroame de repetare tripletă și altele.24-25 Distincția dintre HCM adevărată și condițiile de fenocopie este importantă deoarece patogeneza și tratamentul lor diferă semnificativ. Distincția clinică, totuși, este adesea dificilă deoarece fenotipul grosier, și anume hipertrofia cardiacă, este foarte asemănător între HCM adevărat și condițiile sale de fenocopie. Caracteristicile fenotipice precum prezența unui ventricul stâng hiperdinamic și obstrucția tractului de ieșire ar favoriza diagnosticul de HCM adevărat. În schimb, prezența funcției sistolice cardiace globale deprimate, dilatarea cardiacă, defecte de conducere sau implicarea altor organe - cum ar fi surditatea, anomaliile neurologice și miopatia scheletică - sugerează posibilitatea unei afecțiuni de fenocopie. Adesea, este necesară efectuarea unei biopsii endomiocardice pentru examinarea histologică, inclusiv detectarea tulburărilor miocitelor, care este considerată semnul distinctiv patologic al HCM adevărată. De asemenea, colorarea histologică specifică a secțiunilor miocardice ar putea ajuta la diagnosticarea bolilor de depozitare. De exemplu, starea de fenocopie cauzată de mutațiile subunității y2 a adenozin monofosfat kinazei (AMPK) se datorează depozitării glicogenului în inimă.25-27 Fenotipul este caracterizat prin hipertrofie cardiacă, defect de conducere și modelul de preexcitație pe electrocardiogramă. În cele din urmă, diagnosticul bazat pe genetică este de așteptat să ofere o distincție clară între HCM adevărat și condițiile de fenocopie. Odată cu progresele în baza genetică moleculară a HCM și în condițiile de fenocopie, ne-am aștepta ca screeningul bazat pe genetică să ofere o distincție solidă între HCM adevărat și fenocopie. Distincția bazată pe genetică este probabil să câștige semnificație clinică pe măsură ce sunt dezvoltate noi tratamente specifice pentru HCM și condițiile de fenocopie.

Deficiențele diagnosticului clinic actual al HCM, care se bazează în primul rând pe o constatare ecocardiografică a hipertrofiei cardiace „inexplicabile", au ridicat interesul pentru diagnosticul bazat pe genetică. Diagnosticul bazat pe genetică este de așteptat să ofere oportunitatea pentru diagnosticul preclinic al celor cu mutații cauzale. Diagnosticul bazat pe genetică nu oferă doar oportunitatea unui diagnostic precoce, dar ar putea avea implicații considerabile pentru intervențiile timpurii pentru a preveni evoluția fenotipului și riscul de MSC. Cu toate acestea, pentru ca diagnosticul bazat pe genetică să înlocuiască diagnosticul clinic al HCM și să devină de rutină, ar fi necesare progrese suplimentare în înțelegerea cauzelor genetice ale HCM și în tehnicile de screening genetic. În ciuda avantajelor aparente ale diagnosticului și intervenției bazate pe genetice, variabilitatea fenotipică a HCM, chiar și la cei cu o mutație cauzală identică, și complexitatea factorilor care determină rezultatul clinic limitează oarecum utilitatea clinică a stratificării riscului bazat pe genetic. Astfel, luarea deciziilor clinice în managementul pacienților cu HCM ar trebui să cuprindă toți constituenții determinanților fenotipului, fie că sunt genetici sau de mediu.

PREVALENTA

HCM este o boală relativ frecventă cu o prevalență estimată de aproximativ 1 la 500 în populația generală.28 Estimarea s-a bazat pe prezența unei grosimi a peretelui VS de 15 mm sau mai mare pe o ecocardiogramă la o populație relativ tânără cu vârste cuprinse între 23 și 35 de ani. Această estimare poate subestima prevalența reală a HCM din cauza criteriilor de diagnostic stricte utilizate pentru a defini HCM, deoarece mulți pacienți cu mutația cauzală pot exprima un grad mai ușor de hipertrofie cardiacă. De asemenea, estimarea a fost determinată într-o populație relativ tânără și mulți indivizi tineri cu mutații cauzale pot să nu prezinte încă fenotipul din cauza expresiei fenotipului dependente de vârstă. Astfel, ar fi de așteptat o prevalență mai mare la o populație mai în vârstă. Un alt avertisment este prezența potențială a hipertensiunii arteriale sistemice concomitente, care prin definiție în majoritatea situațiilor exclude diagnosticul de HCM. Estimarea prevalenței, totuși, le include potențial pe cele cu condiții de fenocopie, definite ca condiții care sunt în mare măsură similare cu HCM, dar nu sunt adevărate HCM, deoarece patogeneza lor diferă semnificativ. Prevalența stărilor de fenocopie la cei cu diagnosticul clinic de HCM este necunoscută, dar poate cuprinde un număr semnificativ din toate cazurile diagnosticate clinic ca HCM. Astfel, pentru a determina prevalența exactă a HCM adevărată, vor fi necesare studii genetice la scară largă împreună cu studii clinice.

MANIFESTĂRI FENOTIPICE

Prezentare clinică

Pacienții cu HCM prezintă o gamă diversă de fenotipuri clinice, variind de la o evoluție benignă asimptomatică la cea de insuficiență cardiacă diastolică severă și MSC. Majoritatea pacienților cu HCM sunt asimptomatici sau ușor simptomatici. Cele mai frecvente simptome sunt dispneea, care apare de obicei la efort; durere toracică, care este atipică pentru că este de origine coronariană; palpitații, amețeli și mai rar sincope. Sincopa este de obicei cauzată

de aritmii cardiace și mai rar din cauza hipotensiunii. Sincopa recurentă este adesea un predictor major al MSC și merită o evaluare completă și un tratament.29,30 Aritmiile supraventriculare, inclusiv fibrilația atrială și aritmiile ventriculare sunt cele mai frecvente aritmii cardiace și sunt determinanți importanți ai rezultatelor clinice. (WPW) și, prin urmare, poate dezvolta aritmii reciproce nodale AV. În prezența unui model electrocardiografic de preexcitare, ar trebui luată în considerare posibilitatea unor condiții de fenocopie.20,27.

SCD în HCM

În ciuda eterogenității fenotipului clinic, problema cea mai presantă pentru pacienți, fie că sunt simptomatici sau nu, și pentru medici este riscul de MSC. Riscul este deosebit de îngrijorător la sportivii tineri de competiție, deoarece HCM este cea mai frecventă cauză de MSC în acest grup în Statele Unite.

cea mai frecventă cauză de MSC la sportivii profesioniști.34 În ambele condiții decesul este tragic, deoarece MSC apare adesea ca prima manifestare a bolii la indivizi aparent tineri sănătoși.18 MSC apare de obicei în timpul sau imediat după efort și adesea pe terenul de sport.

Nu există un predictor de încredere al SCD în HCM. Cu toate acestea, mai mulți factori clinici, patologici și genetici au fost identificați ca factori majori de risc pentru MSC la pacienții cu HCM, inclusiv un episod anterior de stop cardiac, sincopă recurentă, hipertrofie cardiacă severă, prezența mai multor serii de tahicardie ventriculară nesusținută sau tahicardie ventriculară susținută și un istoric familial puternic de MSC.

SCD poate apărea și în absența factorilor de risc perceptibili, dar riscul general este scăzut. În stratificarea riscului și consilierea pacienților cu MCH pentru MSC, este important să se ia în considerare riscul global deoarece valoarea predictivă pozitivă a fiecărui marker de risc presupus este relativ scăzută.37-38 În general, MCH este o boală relativ benignă, cu o mortalitate anuală estimată de aproximativ 1% la populația adultă, dar mai mare, variind de la 2% la 3%, la copii.19'39-41'3.

Caracteristici morfologice și funcționale

Hipertrofia cardiacă este fenotipul morfologic prin excelență al HCM, deși gradul de hipertrofie cardiacă poate fi ușor și hipertrofia macroscopică poate fi absentă la o mică parte a pacienților. De asemenea, o caracteristică tipică a HCM este natura asimetrică a hipertrofiei cardiace cu implicarea predominantă a septului interventricular. Într-adevăr, un raport dintre grosimea septului interventricular și al peretelui posterior de 1:3 este considerat o caracteristică majoră. Cu toate acestea, hipertrofia cardiacă implică septul și peretele posterior în aproximativ o treime din cazuri și la un grup mic de pacienți hipertrofia este localizată la apex, peretele lateral sau peretele posterior. Pacienții cu HCM apical pot prezenta fenotipul unic al inversării undei T gigant în derivațiile precordiale pe o electrocardiogramă. Pacienții cu HCM apical pot prezenta morbiditate cardiovasculară

semnificativă, dar au un prognostic relativ benign, cu o rată de supraviețuire la 15 ani de aproximativ 95%.42

Dimensiunea cavității VS este de obicei mică sau cel puțin nu este dilatată. Tractul de ieșire VS este adesea îngust și ar putea fi obstrucționat în continuare fluxul sanguin din cauza mișcării anterioare sistolice (SAM) a foiței anterioare a valvei mitrale. La o mică parte de pacienți, valva mitrală poate avea o malpoziție anatomică și/sau o foliolă anterioară alungită. Ventriculul stâng este hiperdinamic și fracția de ejecție VS, un indice global al

CASETA 25-1 Factori potențiali de risc pentru MSC
la pacienții cu HCM

Factori de risc stabiliți

Episod anterior de stop cardiac (SCD avortat)

Istoric familial de MSC (mai mult de 1 MSC prematur)

O Mutații cauzale, inclusiv mutații duble

O Gene modificatoare

Istoricul sincopei

Tahicardie ventriculară susținută și repetitivă nesusținută

Hipertrofie cardiacă severă

Factori de risc probabili

Obstrucția tractului de evacuare a ventriculului stâng

Răspuns anormal al tensiunii arteriale la efort

Fibroza interstitiala severa si tulburarea miocitelor

Debutul precoce al manifestărilor clinice (vârsta tânără)

Prezența funcției ischemiasistolice miocardice este de obicei crescută sau păstrată. Cu toate acestea, indici mai sensibili ai funcției regionale ale VS, cum ar fi imagistica Doppler tisulară, arată afectarea funcției miocardice sistolice și diastolice.43 Trăsătura tipică a HCM este afectarea funcției diastolice cardiace și presiunea finală diastolică a VS crescută, care este motivul principal pentru simptomele insuficienței cardiace în HCM. Ocazional, fenotipul HCM (adică hipertrofia cardiacă concentrică cu ventricul stâng hiperdinamic) evoluează în fenotipul cardiomiopatiei dilatate (DCM), obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng (LVOT) în repaus este prezentă la aproximativ 25% dintre pacienții cu HCM (Figura 25-1). Obstrucția este cauzată parțial de îngustarea anatomică a TSVS din cauza hipertrofiei septale și subaortice și în parte de obstrucția dinamică datorată unui ventricul stâng hiperdinamic cu o cavitate mică și SAM a valvei mitrale. Gradientul LVOT ar putea fi

provocat folosind nitrat de amil, exerciții fizice sau dobutamina la majoritatea pacienților cu HCM. Prezența obstrucției LVOT este asociată cu mortalitate și morbiditate semnificativă la pacienții cu HCM.44 Obstrucția LVOT are forme de undă caracteristice ale pulsului sistolic VS presiunii periferice cu două componente ale undelor sistolice precoce și tardive, aceasta din urmă denumită „puls bifid".

Caracteristici histopatologice

Hipertrofia miocitelor cardiace cu nuclei pleiotropi este o caracteristică comună. Cu toate acestea, semnul distinctiv histopatologic al HCM este tulburarea miocitelor cardiace, care este definită ca miocite nealiniate, distorsionate și adesea scurte și hipertrofice orientate în direcții diferite (Figura 25-2). Dezordinea poate cuprinde 20% până la 30% din miocard, spre deosebire de mai puțin de 5% din miocardul inimii normale.45 Dereglarea miocitelor este frecvent întâlnită în întregul miocard, dar considerată mai remarcabilă în septul interventricular. Dereglarea miocitelor este asociată cu riscul de MSC la pacienții tineri cu HCM.46 De asemenea, fibroza interstițială este o caracteristică comună a HCM și este asociată cu aritmii cardiace.46 Alte fenotipuri histopatologice includ o îngroșare subaortică a endocardului, compromițând și mai mult tractul de ieșire, îngroșarea mediilor coronare intramurale și a valvelor mitrale intramurale. foliole alungite. Fenotipurile histopatologice, cum ar fi tulburarea miocitelor, hipertrofia și fibroza interstițială sunt asociate cu riscul de MSC, mortalitate și morbiditate la pacienții cu HCM.

GENETICA MOLECULARĂ

HCM este o boală genetică. Este familială în aproximativ două treimi din cazuri și sporadă în restul. Modul de moștenire în HCM familială este autosomal dominant.47 Prin urmare, 50% dintre descendenți, bărbați și femele în mod egal, vor moșteni mutația și vor dezvolta boala cândva în viață. De asemenea, a fost descris un mod autozomal recesiv de moștenire.48 Cazurile sporadice sunt cauzate de moștenirea mutațiilor de novo ale liniei germinale de la părinți.49 Mutația cauzală într-un caz sporadic va fi transmisă descendenților într-un mod autosomal dominant.

Lucrarea de pionierat a Dr. Christine Seidman și colab. a condus la identificarea primei mutații cauzale, și anume mutația R403Q în MYH7 care codifică proteina lanțului greu de p-miozină (MyHC) în familiile cu HCM. familiile cu HCM. De atunci au fost identificate mai mult de o duzină de gene cauzale și câteva sute de mutații în familiile cu HCM (Tabelul 25-1). Astfel, HCM este o boală eterogenă genetic. Cu toate acestea, toate genele cauzale cunoscute, cu excepția celor care provoacă stări de fenocopie, codifică proteine sarcomrice (Figura 25-3).

Prin urmare, HCM este considerată o boală a proteinelor sarcomere.50 Poate că HCM diagnosticată clinic ar putea fi diferențiată în cele cauzate de mutațiile proteinei sarcomere și HCM adevărate și cele cauzate de mutații ale proteinelor nonsarcomere și condiții de fenocopie, cum ar fi tulburările de stocare a glicogenului.

Genele cauzale

Genele cauzale prin definiție sunt cele care, ori de câte ori sunt mutante, provoacă HCM, deși cu penetranță și expresivitate variabile. În ultimele 2 decenii au fost identificate aproximativ două treimi din toate genele cauzale pentru HCM. Cele mai frecvente gene cauzale pentru HCM sunt MYH7 și MYBPC3, care codifică p-MyHC și proteina C de legare a miozinei (MyBP-C). Fiecare este responsabil pentru aproximativ 25% din cazurile de HCM.51-54 Au fost identificate câteva sute de mutații diferite în MYH7 și MYBPC3 în familii și indivizi cu HCM. Majoritatea mutațiilor MYH7 sunt localizate în capul globular al |3-MyHC, care este locul activității ATPazei și se leagă de a-actina cardiacă. De asemenea, au fost descrise câteva mutații în brațul balama și coada tijei a |3-MyHC.55-50 În caz contrar, nu există predilecție evidentă față de concentrarea mutațiilor într-un domeniu specific. O diferență demnă de remarcat în mutațiile MYH7 și MYBPC3 este prevalența mutațiilor de inserție/deleție în MYBPC3, spre deosebire de MYH7, în care marea majoritate a mutațiilor sunt mutații missens. Următoarele gene cauzale cele mai comune sunt TNNT2 și TNNI3, care codifică troponina T cardiacă și, respectiv, troponina I cardiacă, fiecare reprezentând aproximativ 3% până la 5% din familiile HCM.51,57,58.

Există un număr mare de gene cauzale neobișnuite pentru HCM, inclusiv TPM1 care codifică a-tropomiozina, ACTC care codifică a-actina cardiacă, TTN care codifică titina, MYL3 care codifică lanțul ușor de miozină esențială și MYL2, care codifică lanțul ușor de reglare a miozinei.59-01,02-04.59-01,02-04 filamentele sarcomerului să includă gene care codifică proteinele discului Z, cum ar fi TCAP care codifică telethonina, MYOZ2 care codifică miozenina 2 sau calsarcina 1 și proteina LIM musculară (CSRP3).05-07 În cele din urmă, mutațiile în TNNC1, MYH6, MYLK2,

PLN și CAV3 care codifică troponina C cardiacă, a-MyHC, kinaza lanțului ușor de miozină, fosfolambanul și caveolina 3 au fost raportate la pacienții cu HCM.05,08-71 Cu toate acestea, rolul lor cauzal în HCM este mai puțin sigur.

Majoritatea mutațiilor HCM sunt mutații missens care afectează de obicei un aminoacid foarte conservat. Cu toate acestea, schimbarea cadrului

mutațiile care rezultă dintr-o inserție sau mutații ale unei joncțiuni de nucleotide și splice se găsesc, de asemenea, mai frecvent în MYBPC3 decât în celelalte gene cauzale.51-53-72 Mutațiile de schimbare a cadrelor conduc de obicei la trunchierea prematură a proteinei, care poate să nu fie exprimată stabil. Un alt punct demn de remarcat este prezența mutațiilor duble, care au fost raportate la o mică parte a pacienților cu HCM, dar sunt recunoscute mai des deoarece screening-ul sistemic al multor gene este inclus în analiza genetică.74,75.

Un punct important în studiile genetice ale HCM este problema cauzalității, care este adesea dificil de stabilit în special în cazuri sporadice sau familii mici în care nu poate fi stabilită cosegregarea fenotipului cu moștenirea bolii. De asemenea, „nu există o proteină perfectă", deoarece orice proteină poate avea o variantă polimorfă, inclusiv variante non-sinonime. Astfel, identificarea unei variante nesinonime la un individ cu fenotipul nu trebuie interpretată ca o mutație cauzală. Ar trebui să se ia în considerare frecvența variantei în populația generală, conservarea aminoacidului implicat între specii și efectele biologice și funcționale ale variantelor atunci când se ia în considerare cauzalitatea. În general, elementul analog al postulatelor Koch de cauzalitate trebuie îndeplinit cât mai mult posibil.76

Gene modificatoare

Genele care au variante care afectează expresia și severitatea fenotipului unei singure tulburări genice sunt denumite „gene modificatoare". Variantele sunt denumite „alele modificatoare". Alelele modificatoare, spre deosebire de mutațiile cauzale, nu sunt nici necesare, nici suficiente pentru a provoca HCM. Cu toate acestea, atunci când sunt prezente, ele influențează expresia fenotipică a bolii. În cazul HCM, variantele genelor modificatoare ar putea influența severitatea hipertrofiei cardiace, riscul de MSC și susceptibilitatea la aritmii cardiace sau insuficiență cardiacă. Genele modificatoare sunt parțial responsabile pentru variabilitatea fenotipică a HCM.77 Variabilitatea fenotipică a HCM este notabilă între indivizii cu mutații cauzale diferite și printre indivizii care au mutații cauzale identice77 (Figura 25-4). Influența genelor modificatoare asupra expresiei fenotipice a HCM este cel mai bine ilustrată în HCM familială, în care membrii familiei au o mutație cauzală identică și totuși prezintă variații semnificative în expresia fenotipică.

Variabilitatea interindividuală în expresia fenotipică a HCM se datorează parțial prezenței polimorfismelor unice nucleotide (SNP) și a variantelor structurale denumite adesea variante ale numărului de copii (CNV) în genom. Există câteva milioane de SNP și câteva mii de CNV în genom.78,79 CNV-urile, deși mai puțin frecvente decât SNP-urile, afectează aproximativ trei sferturi din toate nucleotidele variante din genom.78 În consecință, pacienții cu HCM sunt de așteptat să aibă SNP-uri și SV considerabile în genomul lor, care ar putea afecta expresia HCM-ului.

Recent am efectuat o scanare a genomului la membrii unei familii foarte mari cu HCM cauzată de o mutație de inserție în MYBPC3 și am mapat cinci loci modificatori care influențează exprimarea hipertrofiei cardiace. Dimensiunile efectului variază de la o deplasare de aproximativ 8 până la aproximativ 90 g în masa LV, în funcție de heterozigozitatea sau homozigoitatea alelelor modificatoare. Locii modificatori mapați cuprind mai multe gene candidate plauzibile din punct de vedere biologic, inclusiv Grb2 și ITGA8, care au fost implicate în modularea hipertrofiei și fibrozei cardiace la șoareci.81,82.

Prin analiza genelor candidate, mai multe gene au fost implicate ca modificatori pentru hipertrofia cardiacă în HCM. Printre acestea se numără ACE, care codifică enzima de conversie a angiotensinei-1 1.83,84 Polimorfismul de inserție/deleție în ACE, care este

asociat cu nivelurile plasmatice și tisulare ale ACE1,85 este asociat cu severitatea hipertrofiei cardiace și riscul de MSC în HCM83,84,86. HCM.17,77 În general, având în vedere complexitatea biologiei moleculare a hipertrofiei cardiace, este de așteptat ca un număr mare de gene să influențeze expresia fenotipică a HCM, fiecare conferind un efect modest asupra severității hipertrofiei cardiace sau riscului de MSC.

PATOGENEZĂ

Identificarea genelor cauzale pentru HCM a oferit impulsul pentru studii mecaniciste moleculare care au condus la elucidarea parțială a patogenezei moleculare a HCM. Cu toate acestea, evenimentele moleculare precise care leagă mutațiile cauzale de fenotipurile clinice sau morfologice sunt în mare parte necunoscute, dar par să implice o gamă diversă de căi de semnalizare.87 Se poate simplifica legătura dintre mutațiile genetice și fenotipul clinic în trei etape majore: defecte structurale și funcționale inițiale (Figura 25-5, care afectează proteina în sine codificată, nu numai prin mutația cauzală a proteinei). dar şi interacţiunile sale cu celelalte proteine. Aceasta este apoi urmată de activarea moleculelor de semnalizare, care, la rândul său, duce la activarea transcripțională a expresiei genelor. Acesta din urmă conduce la fenotipuri moleculare, histologice și morfologice ale HCM.87 Defectele funcţionale iniţiale sunt diverse, ceea ce reflectă parţial diversitatea genelor şi mutaţiilor cauzale și reflectă parțial diversitatea funcției fiecărei proteine. Printre defectele funcționale inițiale se numără sensibilitatea alterată la Ca+2 a activității ATPazei miofibrilare,88-90 cinetica încrucișată a actomiozinei91 și sensibilitatea la Ca+2 la generarea forței miofibrilare.92-94 Anomaliile funcționale inițiale ar putea transmite stres mecanic, biochimic și bioenergetic asupra miocitelor cardiace care activează semnalul de stres și moleculele cardiace care activează stresul în serie de molecule cardiace. expresie. Se pare că sunt exprimate diverse rețele de gene și moleculele de semnalizare sunt activate ca răspuns la mutațiile cauzale.95,96 Deficitul bioenergetic miocardic, evidenţiat de modificările raportului dintre fosfocreatină cardiacă (PCr) și adenozin trifosfat (ATP) a fost implicat ca un fenotip intermediar comun, inclusiv în bioenergiile HCM alterate. totuși, sunt comune diferitelor forme de hipertrofie cardiacă și pot fi o consecință a stresului cardiac.100,101 Alte mecanisme pot include un rol direct pentru proteinele sarcomice sau Z-disk în instigarea căilor de semnalizare hipertrofice, cum ar fi activarea potențială a căii proteinei fosfatazei 2B calcineurinei prin mutații în degradarea miozozeninei, a licăneurinei preferate67. proteinele mutante prin calea ubiquitină-proteazom au fost implicate în patogeneza HCM.102 Defectul funcțional inițial se reflectă în întreaga inimă prin contracția și relaxarea miocardică afectată, care este prezentă înainte și în absența hipertrofiei cardiace. ca răspuns la defectele funcționale inițiale transmise de mutația cauzală. În consecință, hipertrofia cardiacă, fenotipul diagnostic clinic al HCM și fibroza interstițială sunt potențial reversibile prin blocarea moleculelor de semnalizare intermediare.

La pacienţii cu HCM autosomal-dominantă, doar o copie a genei cauzale și doar jumătate din proteina sarcomică este mutată. Prin urmare, în HCM cauzată de mutații missense, care cuprinde majoritatea cazurilor, proteina mutantă exercită un efect dominant-negativ pentru a exprima fenotipul (ipoteza otravă-peptidă). Un număr mic de cauzal

400 de mutații în HCM sunt mutații de joncțiune de îmbinare sau mutații de schimbare a cadrului. Acestea duc la exprimarea proteinelor trunchiate care ar putea fi degradate de calea ubiquitină-proteazom și, prin urmare, conduc la un statut al alelei nule. Efectul unor astfel de mutații, prin urmare, este „haplo-insuficiența”.73'102 Evenimentul molecular care duce la HCM în stările de haplo-insuficiență rămâne neclar.

CH 25 Patogenia tulburării miocitelor, semnul patologic al HCM, pare să fie independentă de patogenia hipertrofiei și flbrozei cardiace. Am implicat afectarea alinierii miocitelor prin B-catenina-cadherine la joncțiunile aderente ca un mecanism potențial pentru dezordinea miocitelor.23 Mecanismele alternative includ activarea căilor de semnalizare implicate în formarea axei miocitelor și alterarea arhitecturii miocardice prin excesul de proteine ale matricei extracelulare.

Determinanți ai fenotipului cardiac în cardiomiopatia hipertrofică

Fenotipul clinic este rezultatul interacțiunilor complexe și împletite între constituenții care contribuie la fenotip. În bolile monogenice precum HCM, mutația cauzală este condiția prealabilă și un determinant major al fenotipului. Fenotipul, totuși, rezultă din interacțiunile mutației cauzale cu o varietate de factori genetici și negenetici (Figura 25-6). Într-un sens, fenotipul clinic al tulburărilor cu o singură genă este un fenotip complex, determinat nu numai de mutația cauzală, ci și de genele modificatoare, ARN-uri necodificatoare, inclusiv microARN, modificarea post-translațională a proteinelor și factorii de mediu. Deși există informații considerabile cu privire la semnificația fiecărei componente în influențarea structurii și funcției cardiace în general, rolurile lor în afectarea expresiei fenotipului în HCM sunt puțin înțelese. Cu toate acestea, complexitatea factorilor care determină fenotipul clinic indică limitarea studiilor de corelare genotip-fenotip la oameni cu HCM. Astfel, în stratificarea riscului pacienților cu HCM, este important ca toate componentele care contribuie la fenotip să fie incluse în analiză. De asemenea, constatările la un subgrup mic de pacienți cu HCM ar putea fi limitate la populația particulară de studiu și nu se pot aplica populației generale de HCM.

În ciuda limitărilor recunoscute ale studiilor de corelație genotip-fenotip efectuate în populații relativ mici, mutațiile cauzale au un impact semnificativ asupra fenotipului clinic, inclusiv severitatea hipertrofiei cardiace și riscul de MSC.72'105'106 Datele sugerează că, în ciuda prezenței unei variabilitati considerabile, mutațiile în MYH7,

FIGURA 25-2 Secțiune miocardică subțire colorată cu H&E de la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică care a murit brusc. Există o arhitectură miocardică alterată cu dovezi de hipertrofie și dezordine a miocitelor.

spre deosebire de cele din MYBPC3, sunt asociate cu o penetranță relativ mare cu expresia unei hipertrofii cardiace semnificative relativ devreme în viață.105 În schimb, mutațiile din MYBPC3 par, în general, să fie asociate cu un fenotip ușor care apare de obicei târziu în

viață. poate reflecta penetranța scăzută. Astfel de indivizi pot dezvolta boala mai târziu în viață.107 Astfel, dacă moștenirea mutației cauzale nu este exclusă prin screening genetic, cei expuși riscului trebuie evaluați periodic. Impactul prognostic al mutațiilor asupra riscului de MSC este asociat cu influența asupra severității hipertrofiei cardiace.108 Se pare, de asemenea, că indivizii cu mutații care duc la trunchierea prematură a proteinei sunt asociați cu fenotipuri mai severe decât mutațiile missense.53 Mutațiile în TNNT2 și TNNI3 sunt asociate cu un risc de hipertrofie cardiacă relativ mai ușor și mai proeminent, dar mai proeminent. de SCD.109 Cu toate acestea, niciun fenotip nu este specific unei anumite gene sau mutații, iar fenotipurile benigne și maligne au fost asociate cu genele cauzale comune.110

Un determinant demn de remarcat al fenotipului clinic în HCM este prezența mutațiilor duble, fie în cis, fie în trans.51'74'75 De asemenea, prezența unor boli concomitente precum hipertensiunea arterială ar putea crește penetranța și accelera expresia și severitatea hipertrofiei cardiace. Impactul hipertensiunii asupra expresiei fenotipice a mutațiilor HCM ar putea fi ilustrat în „cardiomiopatia hipertensivă hipertrofică a vârstnicilor", care se poate dovedi a fi o formă de HCM în combinație cu hipertensiunea concomitentă. Se poate presupune că, deoarece hipertrofia este răspunsul secundar al inimii la mutațiile cauzale, exercițiile fizice intense ar putea promova creșterea cardiacă și ar putea crește expresia hipertrofiei cardiace și, în consecință, riscul de MSC HCM. Datele experimentale dintr-un model de șoarece sugerează contrariul.112 Indiferent, deoarece HCM este cea mai frecventă cauză de MSC la tinerii sportivi de competiție, pacienții cu HCM sunt sfătuiți să nu participe la sporturi de competiție sau de contact.113

O caracteristică fascinantă a mutațiilor proteinei sarcomerice este plasticitatea fenotipică. În consecință, pacienții cu HCM cauzate de mutații în MYH7, TNNT2 sau TNNI3 pot dezvolta fenotipurile de cardiomiopatie dilatată (DCM) sau cardiomiopatie restrictivă (RCM) în cursul bolii. sindrom.117-119 Baza moleculară a unei astfel de plasticități fenotipice este în mare măsură necunoscută, dar poate reflecta topografia mutațiilor cauzale care conferă diferite efecte structurale și funcționale asupra proteinelor mutante și/sau efectele genelor modificatoare și ale ARN-urilor necodificatoare. Datele sugerează că mutațiile care provoacă HCM sunt asociate cu o sensibilitate crescută la Ca+2 a generării forței miofibrilare și cu activitatea ATPazei.93'120-126 În schimb, mutațiile care conduc la DCM sunt asociate cu o sensibilitate redusă la Ca+2 a generării forței miofibrilare și cu activitatea ATPazei. și DCM la oameni oferă efecte diferențiate asupra interacțiunilor proteină-proteină între constituenții filamentelor sarcomerice.89

Cardiomiopatie hipertrofică Fenocopie

O fenocopie este un fenotip care imită în mod fals fenotipul adevărat. În cazul HCM, o condiție de fenocopie va exprima un fenotip care seamănă foarte mult cu HCM, în principal „hipertrofie cardiacă inexplicabilă". Condiții de fenocopie

au de obicei o cauză diferită și patogeneza lor diferă de boala pe care o imită. În consecință, fenotipul hipertrofiei cardiace în absența condițiilor de încărcare crescută ar putea apărea

într-o varietate de alte afecțiuni, cum ar fi boli de stocare, tulburări mitocondriale și sindroame de repetare triplet (Tabelul 25-2). Prevalența fenocopiei la pacienții cu diagnosticul clinic de HCM este neclară, dar este estimată a fi în jur de 5% până la 10%. Prevalența stărilor de fenocopie poate fi mai mare la copii, probabil din cauza manifestărilor precoce ale stărilor de fenocopie.

Cea mai frecventă fenocopie a HCM la copii este sindromul Noonan, o tulburare autozomal dominantă neobișnuită, caracterizată prin trăsături faciale dismorfe, stenoză pulmonară, retard mental, tulburări de sângerare și hipertrofie cardiacă. Într-un raport, aproximativ o treime dintre copiii cu diagnosticul clinic de HCM au avut sindromul Noonan.127 Genele cauzale cunoscute sunt proteina-tirozin fosfataza, genele nonreceptoare de tip 11 (PTPN11), SOS, KRAS și RAF1, care reprezintă împreună aproximativ două treimi din cazuri.128-131 hipertelorism, stenoză pulmonară, organe genitale anormale, întârziere a creșterii și surditate) este o variantă alelică a sindromului Noonan. Este cauzată în principal de mutații în RAF1.129

Bolile de stocare a glicogenului sunt cauze relativ frecvente ale fenocopiei HCM. Boala Danon este o boală de stocare cauzată de mutații în LAMP2 care codifică proteina membranară asociată lizozomului 2.25 De asemenea, mutațiile în PRKAG2, care codifică subunitatea reglatoare y2 a proteinei kinazei activate de AMP (AMPK), duc la stocarea glicogenului în inimă și hipertrofie cardiacă, defecte de conducere AV și un model de preexcitare. electrocardiograma.20-27-132-133 Un alt exemplu de boli de stocare care imită MCH este boala Fabry, care este o boală de stocare lizozomală autosomal recesivă.134-135 Prevalența estimată a bolii Fabry la populația adultă cu diagnostic clinic de MCH este de aproximativ 3%.135 Fenotipul cardiac rezultă din depozitul de glicofingolipid al inimii. Alte caracteristici ale bolii Fabry sunt angiokeratom, insuficiență renală, proteinurie, neuropatie, atac ischemic tranzitoriu, accident vascular cerebral, anemie și depozite corneene. infarct miocardic și dilatare inelară aortică. Boala Fabry este cauzată de mutații ale genei GLA de pe cromozomul Xq22, care codifică proteina hidrolază lizozomală a-Gal A.130 Mutațiile duc la o activitate deficitară a a-galactozidazei A (a-Gal A), cunoscută și sub numele de „ceramid trihexozidaze". Deoarece gena cauzală este localizată pe cromozomul X, boala afectează predominant bărbații și, într-o măsură mai mică, purtătorii de sex feminin. Boala Fabry este diagnosticată prin măsurarea nivelurilor și a activității a-Gal A în leucocite. Distincția dintre HCM adevărată și boala Fabry este importantă deoarece terapia de substituție enzimatică folosind a-Gal A umană (agalsidază a) sau a-Gal A umană recombinată (agalsidază |3), este oarecum eficientă în încetinirea progresiei bolii Fabry.138-140.

Implicarea cardiacă în sindroamele repetate triplet, un grup de tulburări cauzate de expansiunea repetărilor trinucleotidelor naturale în gene, include hipertrofia cardiacă care este de obicei diagnosticată ca HCM. Fenocopia HCM se găsește frecvent la pacienții cu ataxie Friedreich, o boală neurodegenerativă autosomal recesivă cauzată de extinderea secvențelor repetate GAA în intronul FRDA.141 Fenocopia HCM la pacienții cu ataxie

Friedreich ar putea evolua în DCM. De asemenea, implicarea cardiacă se poate prezenta ca DCM de la început.

O altă cauză importantă a fenocopiei HCM este căile defectuoase de fosforilare oxidativă mitocondrială. Un exemplu prototip este sindromul Kearns-Sayre (KSS), care este caracterizat printr-o triadă de

oftalmoplegie, retinopatie pigmentară și defecte de conducere cardiacă.142 Pacienții cu KSS prezintă frecvent hipertrofie cardiacă diagnosticată ca HCM. Lista afecțiunilor care provoacă fenocopia HCM este extinsă și implică boli metabolice, cum ar fi boala Refsum, boala de stocare a glicogenului de tip II (boala Pompe), boala Niemann-Pick, boala Gaucher, hemocromatoza ereditară și deficitul de CD30.

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU CARDIOMIOPATIE HIPERTROFĂ

Screening genetic

Există un interes considerabil pentru testarea genetică pentru HCM de către pacienți și medici. Interesul provine din potențiala utilitate clinică a testării genetice pentru un diagnostic precis

de HCM, diagnosticul preclinic al purtătorilor de mutații independent de și înainte de manifestările clinice ale bolii și, eventual, prognosticul, în special în ceea ce privește riscul de MSC. Cererea de testare genetică a condus la dezvoltarea de centre academice și comerciale pentru testarea genetică a HCM. Prin urmare, clinicienii și pacienții trebuie să se familiarizeze cu punctele forte și limitele testării genetice și cu implicațiile rezultatelor. Poate cel mai bun scenariu pentru testarea genetică este în HCM familială, în care mutația cauzală a fost deja identificată și toți membrii familiei ar putea fi testați pentru moștenirea mutației cauzale. Testarea genetică într-un astfel de scenariu ar putea duce la o distincție precisă a celor care au moștenit sau nu mutația cauzală. Implicațiile sunt duble: în primul rând, cu o identificare precoce și precisă a purtătorilor de mutații, medicul ar putea monitoriza îndeaproape astfel de indivizi și ar putea interveni devreme. Intervențiile farmacologice timpurii în modelele animale de HCM arată potențialul de a preveni evoluția fenotipului cardiac în HCM.22 Moștenirea mutațiilor cauzale indică faptul că individul va dezvolta HCM, dar severitatea HCM nu poate fi prezisă cu precizie pe baza moștenirii mutației cauzale. A doua implicație este identificarea exactă a celor care nu au moștenit mutația cauzală și, în scopuri practice, nu sunt expuși riscului de a dezvolta HCM, cu excepția unor circumstanțe foarte rare.

În cel mai frecvent scenariu pentru testarea genetică, nu se cunosc nici gena cauzală, nici mutația. În familiile mari, se poate efectua o analiză a legăturii și se poate mapa gena cauzală și se poate identifica mutația. Abordarea, însă, este posibilă numai în laboratoarele de cercetare și este costisitoare. În familiile de dimensiuni mai mici, analiza legăturii nu oferă suficientă putere pentru a mapa și a identifica mutația cauzală. În familiile de dimensiuni mici și în cazuri sporadice, prin urmare, se limitează la abordarea genei candidate. Screening-ul este complicat de eterogenitatea alelică și nonalelică a HCM și de

prevalența relativ scăzută a fiecărei mutații cauzale. Prin urmare, abordarea se concentrează în prezent pe screening-ul fiecărui individ pentru cele mai comune gene cauzale, și anume, MYH7, MYBPC3, TNNI3, TNNT2, TPM1 și ACTC1. De obicei, regiunile de codificare și limitele exon-intron sunt secvențiate pentru a identifica mutația cauzală. Abordarea are succes în aproximativ jumătate din cazuri. Includerea genelor cauzale mai puțin obișnuite și a genelor care codifică condițiile de fenocopie relativ frecvente ar crește șansa de a găsi

mutație cauzală ușor. Randamentul global al screening-ului genetic în prezent este în cel mai bun caz de aproximativ 60%.

O implicație clinică majoră a testării genetice este distincția dintre condițiile de fenocopie și HCM sarcomeric. Distincția este importantă deoarece tratamentul celor două afecțiuni diferă semnificativ, iar terapia de substituție enzimatică pentru multe afecțiuni de fenocopie a demonstrat efecte benefice, așa cum sa discutat anterior. Utilitatea testării genetice pentru prognostic este împiedicată de prezența unei variații fenotipice considerabile și de influența multor alți factori asupra fenotipului, așa cum sa discutat mai devreme. În consecință, informațiile strânse prin identificarea mutației cauzale numai în evaluarea riscului de MSC sunt inadecvate, dar ar putea completa datele clinice pentru stratificarea riscului și gestionarea pacienților cu HCM. În acest aspect, o abordare cuprinzătoare care utilizează nu numai conținutul informațional al genelor și mutațiilor cauzale, dar include și impacturile potențiale ale mutațiilor cauzale duble și alelelor modificatoare și predictorilor clinici este necesară pentru a îmbunătăți stratificarea riscului la pacienții cu HCM.

Managementul riscului de moarte subită cardiacă

Riscul de MSC este preocuparea principală atât a pacienților, cât și a medicilor. Factorii de risc pentru MSC au fost discutați anterior și enumerați în Caseta 25-1. Nu s-a demonstrat că tratamentul farmacologic reduce riscul de MSC în HCM. În schimb, implantarea AICD este eficientă în prevenirea secundară și primară a MSC la pacienții cu HCM.143 Cu toate acestea, indicația specifică a implantării AICD în diferite scenarii clinice este mai puțin stabilită. Cei cu un episod anterior de stop cardiac trebuie să fie supuși evaluării cardiovasculare complete și implantării AICD, care s-a dovedit a fi eficace în prevenirea secundară a MSC.143 Angiografia coronariană pentru depistarea aterosclerozei trebuie efectuată într-un subgrup considerat susceptibil la ateroscleroză, urmată de o intervenție adecvată. Un istoric familial de MSC prematură este un factor de risc important pentru MSC, în special ori de câte ori apare la două sau mai multe persoane. Este discutabil dacă un istoric familial de MSC prematur este suficient pentru implantarea AICD. Având în vedere prezența variabilității fenotipice extinse, este de preferat o stratificare suplimentară a riscului și o abordare individuală. Sincopa recurentă este un factor de risc major și necesită o evaluare amplă pentru a determina cauza. Pe lângă anamneza detaliată, examinarea fizică, ECG cu 12

derivații și ecocardiografia cuprinzătoare, evaluarea ar trebui să includă monitorizare Holter extinsă și înregistrarea evenimentelor, testarea mesei înclinate ori de câte ori se suspectează disfuncția autonomă și hipotensiunea ortostatică și studii electrofiziologice în circumstanțe specifice. Cei cu episoade susținute sau repetitive de tahicardie ventriculară nesusținută la Holter sau monitorizare a ritmului sunt candidați pentru implantarea AICD. AICD este eficient în reducerea riscului de MSC la cei cu risc crescut de MSC.143

Hipertrofia severă a VS, deși un factor de risc pentru MSC și obstrucția tractului de ieșire VS, probabil nu sunt indicații suficiente pentru implantarea de rutină a unui AICD. Cei cu factori de risc pentru MSC supuși miectomiei septului chirurgical ar trebui să fie reevaluați postoperator, deoarece miectomia septală chirurgicală pare să ofere un rezultat favorabil cu privire la riscul de MSC. ablaţia septală.145-146

Tratament farmacologic

Tratamentul farmacologic actual al pacienților cu HCM este în mare măsură empiric și neschimbat în ultimele două decenii. Un număr mare de pacienți cu HCM sunt asimptomatici sau minim simptomatici. Prin urmare, sunt recomandate doar evaluări clinice periodice 403 și de laborator care includ și evaluarea riscului de MSC. Evaluarea periodică de rutină a acestor pacienți ar trebui să includă obținerea de ECG cu 12 derivații, ecocardiografie bidimensională și Doppler și monitorizare Holter, aceasta din urmă în special la cei care prezintă risc de risc.

tors pentru SCD. Accentul principal este pus pe riscul de MSC și intervențiile precoce ale CH 25, deoarece AICD pare a fi eficientă chiar și în prevenția primară a MSC la pacienții cu risc ridicat cu MSC.143 La indivizii asimptomatici cu risc scăzut de MSC, nu este necesară nicio intervenție deoarece niciuna dintre terapiile existente nu s-a demonstrat că încetinește sau inversează evoluția fenotipului cardiac în MSC.

Piatra de temelie a tratamentului farmacologic al pacienților simptomatici sunt p-blocantele. P-blocantele cu activitate simpatică intrinsecă trebuie evitate, deoarece ar putea agrava simptomele. Blocanții canalelor de calciu, și anume, verapamilul și diltiazem, dar nu nifedipina, sunt agenții de elecție la cei care nu tolerează p-blocantele sau sunt adăugați la p-blocante, ori de câte ori simptomele persistă. Cu toate acestea, la pacienții cu obstrucție a tractului de ieșire VS, efectele vasodilatatoare ale blocanților canalelor Ca2+ ar putea precipita sau agrava obstrucția tractului de ieșire VS. Disopiramida, care posedă un efect inotrop negativ, este eficientă în reducerea obstrucției tractului de evacuare VS și ameliorarea simptomelor.147 Cu toate acestea, nu afectează supraviețuirea globală sau riscul de MSC.147 Diureticele sunt utilizate la cei cu simptome de insuficiență cardiacă diastolică, deși cu precauție pentru a evita depleția de volum și precipitarea hipotensiunii. Amiodarona este utilizată în principal pentru tratamentul aritmiilor atriale și ventriculare. Pacienții cu fibrilație atrială nou-debut trebuie tratați cu cardioversie electrică pentru a restabili ritmul sinusal normal. În general, pacienții cu hipertrofie cardiacă severă sau obstrucție a tractului de ieșire care dezvoltă fibrilație atrială dezvoltă simptome severe. Trebuie făcută orice încercare de a converti și de a menține astfel de pacienți în ritm sinusal

normal. Cu toate acestea, acest lucru se poate dovedi dificil din cauza patologiei de bază în HCM. Cei cu fibrilație atrială cronică sau intermitentă ar trebui să fie anticoagulați pentru a reduce riscul de embolizare sistemică și accident vascular cerebral. Tratamentul farmacologic al acestor pacienți include p-blocante, verapamil și amiodarona și, eventual, dl, sotalol și dofetilidă. Ablația pe bază de cateter trebuie luată în considerare la pacienții cu HCM cu fibrilație atrială refractară la terapia medicală.

Miectomie chirurgicală (tehnica Morrow) și ablație septală pe bază de cateter (ablație septală cu alcool)

Un subgrup de pacienți cu HCM rămân simptomatici și refractari la terapia medicală, unii din cauza insuficienței cardiace diastolice severe și alții din cauza obstrucției severe a tractului de evacuare. Cei cu o obstrucție semnificativă a tractului de ieșire VS în repaus sau provocată și o grosime a septului interventricular de 15 mm sau mai mare sunt candidați pentru miectomie chirurgicală sau ablație septală cu alcool pe cateter. Ambele abordări sunt eficiente în ameliorarea obstrucției tractului de ieșire și ameliorarea simptomelor. Prin urmare, alegerea este determinată în mare măsură de prezența bolilor concomitente, cum ar fi leziuni valvulare semnificative și boala coronariană, care necesită o intervenție chirurgicală concomitentă și preferința pentru miectomia chirurgicală. De asemenea, miectomia chirurgicală este mai de dorit la cei cu risc crescut de MSC. În schimb, prezența comorbidităților care cresc riscul chirurgical favorizează semnificativ intervențiile percutanate. Avantajele și dezavantajele acestor două tehnici sunt rezumate în Tabelul 25-3.

Miectomia chirurgicală (miomectomia), care este denumită „procedura de morrow”, implică rezecția parțială a bazei septului printr-un abord transaortic. Este procedura de elecție la pacienții cu HCM care au concomitent

boală coronariană sau tulburări valvulare sau au o anatomie care nu este susceptibilă de ablație septală pe bază de cateter. De asemenea, este de preferat la pacienții cu risc crescut de MSC, deoarece riscul de MSC pare să fie scăzut după o miectomie chirurgicală.144 Mortalitatea chirurgicală globală este de 1% până la 5%, dar mai mare la vârstnici și la cei care necesită intervenții chirurgicale concomitente, cum ar fi bypassul coronarian sau repararea/înlocuirea valvulară148-148 ameliorarea gradientului tractului de ieșire și ameliorarea simptomelor sunt bine stabilite.148-149 Rata de recurență și necesitatea implantării permanente a stimulatorului cardiac sunt relativ scăzute.

Ablația septală cu alcool transcateter se efectuează prin perfuzarea a 1 până la 3 ml de etanol pur în perforatoarele septale principale ale arterei descendente anterioare stângi. De asemenea, este foarte eficient în reducerea gradientului tractului de evacuare și ameliorarea simptomelor.146-150 Infuzia de etanol în ramurile septale induce necroza miocardică locală, care este asociată cu remodelarea VS și regresia parțială a hipertrofiei cardiace.150-151 Rata mortalității periprocedură este scăzută. O complicație majoră este dezvoltarea defectului avansat de conducere care necesită implantarea permanentă a stimulatorului cardiac la 10% până la 20% dintre pacienți.152-153. O complicație mai puțin frecventă și uneori tardivă a ablației septului alcoolic este aritmiile ventriculare care obligă implantarea

AICD.145-146. ameliorarea simptomelor. Efectele sale asupra supraviețuirii pe termen lung și riscului de MSC rămân de stabilit.

Terapii experimentale

Scopul final al intervențiilor farmacologice la pacienții umani cu HCM nu este doar ameliorarea simptomelor și reducerea riscului de MSC, ci și prevenirea manifestării clinice a bolii în totalitate. Cu toate acestea, nu s-a demonstrat că agenții farmacologici actuali reduc mortalitatea - regresează hipertrofia cardiacă - sau împiedică dezvoltarea fenotipului. Datele experimentale din modelele animale de HCM uman au crescut utilitatea potențială a inhibitorilor (statinelor) reductazei 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) - inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron- și N-acetilcisteinei antioxidante în prevenirea atenuării și regresiei fenotipului. HCM.21-23-154-155 Cu toate acestea, rămâne de stabilit dacă rezultatele obținute pe modele animale cauzate de mutații specifice într-un fond genetic mai omogen și în condiții de mediu controlate ar putea fi extinse la oameni care au factori genetici și de mediu eterogene. Două studii pilot au arătat potențialele efecte benefice ale blocantului receptorului de angiotensină II losartan la pacienții umani cu HCM.156-157 Un studiu pilot cu atorvastatina, cu toate acestea, nu a arătat niciun efect benefic asupra masei sau funcției cardiace la pacienții cu HCM.158 Studii clinice la scară largă la pacienții cu HCM genotipați pentru mutațiile experimentale ar fi necesare pentru a stabili potențialele efecte benefice ale mutațiilor experimentale.

REFERINȚE

Liouville- H. (1869). Retrecissement cardaque sous aortique. Gaz Med (Paris)- 24161-165.

Schmincke- A. (1907). Ueber linkseitige muskulose conusstenosen. Dtsch Med Wochenschr- 33- 2082.

Davies- LG (1952). O boală cardiacă familială. Br Heart J- 14(2)- 206-212.

Teare- D. (1958). Hipertrofia asimetrică a inimii la adulții tineri. Br Heart J- 20(1)- 1-8.

Brock- R.- & Fleming- PR (1956). Stenoza subvalvară aortică: un raport de 5 cazuri diagnosticate în timpul vieții. Guys Hosp Rep- 105(4)- 391-408.

Braunwald- E.- & Ebert- PA (1962). Alterări hemodinamice în stenoza subaortică hipertrofică idiopatică induse de medicamente simpatomimetice. Am J Cardiol- 10489-495.

Braunwald- E.- Lambrew- CT- Rockoff- SD- et al. (1964). Stenoza subaortică hipertrofică idiopatică. I. O descriere a bolii bazată pe o analiză a 64 de pacienți. Circulatie- 30(suppl. 4)- 3-119.

Pierce- GE- Morrow- AG- & Braunwald- E. (1964). Stenoza subaortică hipertrofică idiopatică. 3. Studii intraoperatorii ale mecanismului de obstrucție și ale consecințelor hemodinamice ale acestuia. Circulatie- 30(suppl. 4)- 152-213.

Morrow- AG- Lambrew- CT- & Braunwald- E. (1964). Stenoza subaortică hipertrofică idiopatică. II. Tratamentul operator și rezultatele evaluărilor hemodinamice pre și postoperatorii. Circulatie- 30(suppl. 4)- 120-151.

Sigwart- U. (1995). Reducerea miocardică nechirurgicală pentru cardiomiopatia obstructivă hipertrofică. Lancet- 340(8969)- 211-214.

Henry- WL- Clark- CE- & Epstein- SE (1973). Hipertrofia septală asimetrică. Identificarea ecocardiografică a anomaliei anatomice patognomonice a IHSS. Circulație- 47(2)- 225-233.

Boughner- DR- Schuld- RL- & Persaud- JA (1975). Cardiomiopatie obstructivă hipertrofică. Evaluare prin tehnici ecocardiografice și ecografie Doppler. Br Heart J- 37(9)- 917-923.

Joyner- CR- Harrison- FS- Jr.- & Gruber- JW (1971). Diagnosticul stenozei subaortice hipertrofice cu un detector Doppler al fluxului de viteză. Ann Intern Med- 74(5)- 692-696.

Takenaka- K.- Dabestani- A.- Gardin- JM- et al. (1986). Umplerea ventriculară stângă în cardiomiopatia hipertrofică: un studiu ecocardiografic Doppler pulsat. J Am Coll Cardiol- 7(6)- 1263-1271.

Nagueh- SF- Bachinski- L.- Meyer- D.- et al. (2001). Imagistica Doppler tisulară detectează în mod constant anomaliile miocardice la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică familială și oferă un mijloc nou pentru un diagnostic precoce înainte de și independent de hipertrofie. Circulatie- 104- 128-130.

Geisterfer-Lowrance- AA- Kass- S.- Tanigawa- G.- et al. (1990). O bază moleculară pentru cardiomiopatia hipertrofică familială: o mutație missense a genei lanțului greu al miozinei cardiace beta. Celula-02(5)-999-1006.

Marian- AJ (2008). Determinanți genetici ai hipertrofiei cardiace. Curr Opin Cardiol- 23(3)- 199-205.

Maron- BJ- Shirani- J.- Poliac- LC- et al. (1996). Moarte subită la tinerii sportivi de competiție. Profile clinico- demografice și patologice. JAMA- 270(3)- 199-204.

Cannan- CR- Reeder- GS- Bailey- KR- et al. (1995). Istoria naturală a cardiomiopatiei hipertrofice. Un studiu bazat pe populație- 1976 până în 1990. Circulație- 02(9)2488-2495.

Maron- BJ- Shen- WK- Link- MS- și colab. (2000). Eficacitatea cardioverterdefibrilatoarelor implantabile pentru prevenirea morții subite la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. N Engl J Med- 342(6)- 365-373.

Patel, R., Nagueh, SF, Tsybouleva, N., et al. (2001). Simvastatina induce regresia hipertrofiei și fibrozei cardiace și îmbunătățește funcția cardiacă într-un model de iepure transgenic al cardiomiopatiei hipertrofice umane. Circulation, 104(3), 317-324.

Senthil, V., Chen, SN, Tsybouleva, N., și colab. (2005). Prevenirea hipertrofiei cardiace prin atorvastatină într-un model de iepure transgenic al cardiomiopatiei hipertrofice umane. Circ Res, 97(3), 285-292.

Tsybouleva, N., Zhang, L., Chen, S., și colab. (2004). Aldosteronul, prin noi proteine de semnalizare, este o punte moleculară fundamentală între defectul genetic și fenotipul cardiac al cardiomiopatiei hipertrofice. Circulation, 109(10), 1284-1291.

Elliott, P. și McKenna, WJ (2004). Cardiomiopatie hipertrofică. Lancet, 303(9424), 1881-1891.

Arad, M., Maron, BJ, Gorham, JM, et al. (2005). Bolile de stocare a glicogenului care se prezintă sub formă de cardiomiopatie hipertrofică. NEngl J Med, 352(4), 362-372.

Gollob, MH, Green, MS, Tang, AS, și colab. (2001). Identificarea unei gene responsabile de sindromul familial Wolff-Parkinson-White. N Engl J Med, 344(24), 1823-1831.

Blair, E., Redwood, C., Ashrafian, H., et al. (2001). Mutațiile din subunitatea gamma (2) a protein kinazei activate de AMP provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială: dovezi pentru rolul central al compromisului energetic în patogeneza bolii. Hum Mol Genet, 10(11), 1215-1220.

Maron, BJ, Gardin, JM, Flack, JM și colab. (1995). Prevalența cardiomiopatiei hipertrofice la o populație generală de adulți tineri. Analiza ecocardiografică a 4111 subiecți din studiul CARDIA. Dezvoltarea riscului arterei coronariene la adulții (tineri). Circulation, 92(4), 785-789.

Elliott, PM, Poloniecki, J., Dickie, S., și colab. (2000). Moartea subită în cardiomiopatia hipertrofică: identificarea pacienților cu risc ridicat. J Am Coll Cardiol, 30(7), 2212-2218.

Nienaber, CA, Hiller, S., Spielmann, RP, et al. (1990). Sincopa în cardiomiopatia hipertrofică: analiza multivariată a determinanților prognostici. J Am Coll Cardiol, 15(5), 948-955.

Olivotto, I., Cecchi, F., Casey, SA, et al. (2001). Impactul fibrilației atriale asupra evoluției clinice a cardiomiopatiei hipertrofice. Circulation, 104(21), 2517-2524.

Monserrat, L., Elliott, PM, Gimeno, JR, et al. (2003). Tahicardia ventriculară nesusținută în cardiomiopatia hipertrofică: un marker independent al riscului de moarte subită la pacienții tineri. J Am Coll Cardiol, 42(5), 873-879.

Basavarajaiah, S., Shah, A. și Sharma, S. (2007). Moarte subită cardiacă la tinerii sportivi. Heart, 93(3), 287-289.

Corrado, D., Basso, C., Schiavon, M., et al. (1998). Screening pentru cardiomiopatie hipertrofică la tinerii sportivi. N Engl J Med, 339(6), 364-369.

Miller, MA, Gomes, JA și Fuster, V. (2007). Stratificarea riscului de moarte subită cardiacă în cardiomiopatia hipertrofică. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 4(12), 667-676.

Marian, AJ (2003). Despre predictorii morții subite cardiace în cardiomiopatia hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 41(6), 994-996.

Frenneaux, MP (2004). Evaluarea riscului de moarte subită cardiacă la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică. Heart, 90(5), 570-575.

Elliott, PM, Gimeno, B., Jr., Mahon, NG, et al. (2001). Relația dintre severitatea hipertrofiei ventriculare stângi și prognostic la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Lancet, 357(9254), 420-424.

Kofflard, MJ, Waldstein, DJ, Vos, J., et al. (1993). Prognosticul în cardiomiopatia hipertrofică observat într-o populație clinică mare. Am J Cardiol, 72(12), 939-943.

Kofflard, MJM, ten Cate, FJ, van der Lee, C., et al. (2003). Cardiomiopatia hipertrofică într-o populație mare din comunitate: rezultatul clinic și identificarea factorilor de risc pentru moartea subită cardiacă și deteriorarea clinică. J Am Coll Cardiol, 41(6), 987-993.

Yetman, AT, Hamilton, RM, Benson, LN, et al. (1998). Rezultatul pe termen lung și determinanții prognosticii la copiii cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 32(7), 1943-1950.

Eriksson, MJ, Sonnenberg, B., Woo, A., și colab. (2002). Rezultat pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică apicală. J Am Coll Cardiol, 39(4), 638-645.

Nagueh, SF, McFalls, J., Meyer, D., et al. (2003). Imagistica Doppler tisular prezice dezvoltarea cardiomiopatiei hipertrofice la subiectii cu boala subclinica. Circulation, 108(4), 395-398.

Maron, MS, Olivotto, I., Betocchi, S., şi colab. (2003). Efectul obstrucției tractului de ieșire a ventriculului stâng asupra rezultatului clinic în cardiomiopatia hipertrofică. N Engl J Med, 348(4), 295-303.

Davies, MJ și McKenna, WJ (1995). Cardiomiopatie hipertrofică — patologia și patogeneza. Histopatologie, 20(6), 493-500.

Varnava, AM, Elliott, PM, Mahon, N., et al. (2001). Relația dintre tulburarea miocitelor și rezultatul în cardiomiopatia hipertrofică. Am J Cardiol, 88(3), 275-279.

Greaves, SC, Roche, AH, Neutze, JM, et al. (1987). Moștenirea cardiomiopatiei hipertrofice: un studiu ecocardiografic în secțiune transversală și în modul M a 50 de familii. Br Heart J, 58(3), 259-266.

Olson, TM, Karst, ML, Whitby, FG, et al. (2002). Mutația lanțului ușor al miozinei determină cardiomiopatie autosomal recesivă cu hipertrofie cavitară medie și fiziologie restrictivă. Circulation, 105, 2337-2340.

Greve, G., Bachinski, L., Friedman, DL, et al. (1994). Izolarea unei proteine beta MHC miocardice mutante de novo într-un pedigree cu cardiomiopatie hipertrofică. Hum Mol Genet, 3(11), 2073-2075.

Thierfelder, L., Watkins, H., MacRae, C., et al. (1994). Mutațiile alfa-tropomiozinei și troponinei T cardiace provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială: o boală a sarcomerului. Cell, 77(5), 701-712.

Richard, P., Charron, P., Carrier, L., et al. (2003). Cardiomiopatie hipertrofică: distribuția genelor bolii, spectrul mutațiilor și implicațiile pentru o strategie de diagnostic molecular. Circulation, 107(17), 2227-2232.

Van Driest, SL, Jaeger, MA, Ommen, SR, et al. (2004). Analiza cuprinzătoare a genei lanțului greu de beta-miozină la 389 de pacienți neînrudiți cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 44(3), 602-610.

Erdmann, J., Raible, J., Maki-Abadi, J., și colab. (2001). Spectrul de fenotipuri clinice și variante de gene la purtătorii de mutație a proteinei C care leagă miozina cardiacă cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 38(2), 322-330.

Andersen, PS, Havndrup, O., Bundgaard, H., et al. (2004). Caracterizarea genetică și fenotipică a mutațiilor proteinei C de legare a miozinei (MYBPC3) în 81 de familii cu cardiomiopatie hipertrofică familială: haploinsuficiență totală sau parțială. Eur J Hum Genet, 12(8), 673-677.

Marian, AJ, Yu, QT, Mares, A., Jr., et al. (1992). Detectarea unei noi mutații în gena lanțului greu de beta-miozină la un individ cu cardiomiopatie hipertrofică. J Clin Invest, 90(6), 2156-2165.

Blair, E., Redwood, C., de Jesus, OM, et al. (2002). Mutații ale domeniului meromiozină ușoară al tijei lanțului greu de beta-miozină în cardiomiopatia hipertrofică. Circ Res, 90(3), 263-269.

Torricelli, F., Girolami, F., Olivotto, I., et al. (2003). Prevalența și profilul clinic al mutațiilor troponinei T în rândul pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică din Toscana. Am J Cardiol, 92(11), 1358-1362.

Mogensen, J., Murphy, RT, Kubo, T., și colab. (2004). Frecvența și expresia clinică a mutațiilor troponinei I cardiace în 748 de familii consecutive cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 44(12), 2315-2325.

Watkins, H., McKenna, WJ, Thierfelder, L., et al. (1995). Mutații în genele pentru troponina T cardiacă și alfa-tropomiozina în cardiomiopatia hipertrofică. N Engl J Med, 332(16), 1058-1064.

Olson, TM, Doan, TP, Kishimoto, NY, et al. (2000). Mutațiile moștenite și de novo ale genei actinei cardiace provoacă cardiomiopatie hipertrofică. J Mol Cell Cardiol, 32(9), 1687-1694.

Mogensen, J., Klausen, IC, Pedersen, AK, et al. (1999). Actina alfa-cardiacă este o nouă genă a bolii în cardiomiopatia hipertrofică familială. J Clin Invest, 103(10), R39-R43.

Hayashi, T., Arimura, T., Itoh-Satoh, M., et al. (2004). Mutații ale genei Tcap în cardiomiopatia hipertrofică și cardiomiopatia dilatată. J Am Coll Cardiol, 44(11), 2192-2201.

Andersen, PS, Havndrup, O., Bundgaard, H., et al. (2001). Mutațiile lanțului ușor de miozină în cardiomiopatia hipertrofică familială: prezentarea fenotipică și frecvența la populațiile daneze și sud-africane. J Med Genet, 38(12), E43.

Van Driest, SL, Ellsworth, EG, Ommen, SR, et al. (2003). Prevalența și spectrul mutațiilor filamentului subțire într-o populație de referință în ambulatoriu cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 108(4), 445-451.

Hayashi, T., Arimura, T., Ueda, K., et al. (2004). Identificarea și analiza funcțională a unei mutații caveolin-3 asociată cu cardiomiopatia hipertrofică familială. Biochem Biophys Res Commun, 313(1), 178-184.

Geier, C., Perrot, A., Ozcelik, C., et al. (2003). Mutații în gena proteinei LIM musculare umane în familiile cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 107(10), 1390-1395.

Osio, A., Tan, L., Chen, SN, și colab. (2007). Miozenina 2 este o genă nouă pentru cardiomiopatia hipertrofică umană. Circ Res, 100(6), 766-768.

Davis, JS, Hassanzadeh, S., Winitsky, S., et al. (2002). Un gradient de fosforilare a lanțului ușor de reglare a miozinei de-a lungul peretelui ventricular susține torsiunea cardiacă. Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 07, 345-352.

Hoffmann, B., Schmidt-Traub, H., Perrot, A., și colab. (2001). Prima mutație a troponinei C cardiace, L29Q, la un pacient cu cardiomiopatie hipertrofică. Hum Mutat, 17(6), 524.

Carniel, E., Taylor, MR, Sinagra, G., et al. (2005). Lanț greu de alfa-miozină: o genă sarcomerică asociată cu fenotipuri dilatate și hipertrofice ale cardiomiopatiei. Circulation, 112(1), 54-59.

Minamisawa, S., Sato, Y., Tatsuguchi, Y., et al. (2003). Mutația promotorului fosfolamban asociată cu cardiomiopatia hipertrofică. Biochem Biophys Res Commun, 304(1), 1-4.

Charron, P., Dubourg, O., Desnos, M., et al. (1998). Caracteristicile clinice și implicațiile prognostice ale cardiomiopatiei hipertrofice familiale legate de gena proteinei C care leagă miozina cardiacă. Circulation, 97(22), 2230-2236.

Rottbauer, W., Gautel, M., Zehelein, J., și colab. (1997). Mutație nouă la locul donorului de îmbinare în gena cardiacă de legare a proteinei C în cardiomiopatia hipertrofică familială. Caracterizarea transcriptului și proteinei cardiace. J Clin Invest, 100(2), 475-482.

Blair, E., Price, SJ, Baty, CJ, et al. (2001). Mutațiile în cis pot confunda corelațiile genotipfenotipului în cardiomiopatia hipertrofică. J Med Genet, 38(6), 385-388.

Richard, P., Isnard, R., Carrier, L., și colab. (1999). Dublă heterozigoție pentru mutațiile în lanțul greu de beta-miozină și în genele proteinei C care leagă miozina cardiacă într-o familie cu cardiomiopatie hipertrofică. J Med Genet, 30(7), 542-545.

Marian, AJ și Roberts, R. (2002). Pe postulatele lui Koch, cauzalitatea și genetica cardiomiopatiilor. J Mol Cell Cardiol, 34(8), 971-974.

Marian, AJ (2002). Gene modificatoare pentru cardiomiopatia hipertrofică. Curr Opin Cardiol, 17(3), 242-252.

Levy, S., Sutton, G., Ng, PC, et al. (2007). Secvența genomului diploid a unui om individual. PLoS Biol, 5(10), e254.

Korbel, JO, Urban, AE, Affourtit, JP, et al. (2007). Cartografierea la capătul pereche dezvăluie variații structurale extinse în genomul uman. Science, 318(5849), 420-426.

Daw, EW, Chen, SN, Czernuszewicz, G., și colab. (2007). Cartografierea la nivel de genom a locurilor cromozomiale modificatoare pentru cardiomiopatia hipertrofică umană. Hum Mol Genet, 10(20), 2463-2471.

Zhang, S., Weinheimer, C., Courtois, M., et al. (2003). Rolul căii de semnalizare MAPK Grb2-p38 în hipertrofia și fibroza cardiacă. J Clin Invest, 111(6), 833-841.

Bouzeghrane, F., Mercure, C., Reudelhuber, TL, et al. (2004). Integrina [Alfa]8[beta]1 este suprareglată în miofibroblastele miocardului fibrotic și cicatrizant. J Mol Cell Cardiol, 30(3), 343-353.

Lechin, M., Quinones, MA, Omran, A., și colab. (1995). Genotipurile enzimei de conversie a angiotensinei-I și hipertrofia ventriculară stângă la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 92(7), 1808-1812.

Marian, AJ, Yu, QT, Workman, R., et al. (1993). Polimorfismul enzimei de conversie a angiotensinei în cardiomiopatia hipertrofică și moartea subită cardiacă. Lancet, 342(8879), 1085-1086.

Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., et al. (1990). Un polimorfism de inserție/deleție în gena enzimei de conversie a angiotensinei I care reprezintă jumătate din variația nivelurilor enzimelor serice. J Clin Invest, 86(4), 1343-1346.

Tesson, F., Dufour, C., Moolman, JC, et al. (1997). Influența genotipului enzimei de conversie a angiotensinei I în cardiomiopatia hipertrofică familială variază în funcție de mutația genei bolii. J Mol Cell Cardiol, 29(2), 831-838.

Marian, AJ (2000). Patogenia diverselor fenotipuri clinice și patologice în cardiomiopatia hipertrofică. Lancet, 355(9197), 58-60.

Nagueh, SF, Chen, S., Patel, R., et al. (2004). Evoluția exprimării fenotipurilor cardiace pe o perioadă de 4 ani în modelul de iepure transgenic al lanțului greu de beta-miozină-Q403 al cardiomiopatiei hipertrofice umane. J Mol Cell Cardiol, 36(5), 663-673.

Lombardi, R., Bell, A., Senthil, V., et al. (2008). Interacțiuni diferențiate ale proteinelor cu filament subțire în două modele de șoarece cu troponină cardiacă T de cardiomiopatii hipertrofice și dilatate. Cardiovasc Res, 79(1), 109-117.

Lowey, S., Lesko, LM, Rovner, AS, et al. (2008). Efectele funcționale ale mutației R403Q ale cardiomiopatiei hipertrofice sunt diferite într-o coloană vertebrală a lanțului greu alfa- sau beta-miozină. J Biol Chem, 283(29), 20579-20589.

Palmer, BM, Fishbaugher, DE, Schmitt, JP, și colab. (2004). Cinetica diferențială încrucișată a mutațiilor miozinei FHC R403Q și R453C în miocardul de șoarece heterozigot. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287(1), H91-H99.

Heller, MJ, Nili, M., Homsher, E., et al. (2003). Mutații cardiomiopatice de tropomiozină care cresc sensibilitatea la Ca2+ a filamentului subțire și flexibilitatea domeniului N la tropomiozină. J Biol Chem, 278, 41742-41748.

Szczesna-Cordary, D., Guzman, G., Zhao, J., et al. (2005). Mutația E22K a miozinei RLC care provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială crește sensibilitatea la calciu la forță și ATPază la șoarecii transgenici. J Cell Sci, 118(16), 3675-3683.

Lang, R., Gomes, AV, Zhao, J., și colab. (2002). Analiza funcțională a unei mutații troponinei I (R145G) asociată cu cardiomiopatia hipertrofică familială. J Biol Chem, 277(14), 11670-11678.

Hwang, JJ, Allen, PD, Tseng, GC și colab. (2002). Profiluri de expresie a genelor microarray în insuficiența cardiacă în stadiu terminal cardiomiopatic dilatat și hipertrofic. Physiol Genomics, 10(1), 31-44.

Lim, DS, Roberts, R. și Marian, AJ (2001). Profilul expresiei genelor cardiace în cardiomiopatia hipertrofică umană: o perspectivă asupra patogenezei fenotipurilor. J Am Coll Cardiol, 38(4), 1175-1180.

Sieverding, L., Jung, WI, Breuer, J., şi colab. (1997). Spectroscopia 31P RMN miocardică decuplată de protoni relevă scăderea PCr/Pi la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică severă. Am J Cardiol, 80(3A), 34A-40A.

Jung, WI, & Dietze, GJ (1999). Spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară 31P: un instrument non-invaziv pentru a monitoriza anomaliile metabolice în hipertrofia ventriculară stângă la om. Am J Cardiol, 83(12A), 19H-24H.

Crilley, JG, Boehm, EA, Blair, E., și colab. (2003). Cardiomiopatia hipertrofică datorată mutațiilor genei sarcomere se caracterizează prin metabolismul energetic afectat, indiferent de gradul de hipertrofie. J Am Coll Cardiol, 41(10), 1776-1782.

Jung, WI, Sieverding, L., Breuer, J., et al. (1998). Spectroscopia 31P RMN detectează anomalii metabolice la pacienții asimptomatici cu cardiomiopatie hipertrofică. Circulation, 97(25), 2536-2542.

Roberts, R. și Marian, AJ (2003). Poate o inimă cu deficit de energie să devină mai mare și mai puternică? J Am Coll Cardiol, 41(10), 1783-1785.

Sarikas, A., Carrier, L., Schenke, C., et al. (2005). Afectarea sistemului ubiquitină-proteazom de către mutanții la proteina C care leagă miozina cardiacă trunchiată. Cardiovasc Res, 66(1), 33-44.

Nagueh, SF, Bachinski, LL, Meyer, D., și colab. (2001). Imagistica Doppler tisular detectează în mod constant anomaliile miocardice la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică și oferă un mijloc nou pentru un diagnostic precoce înainte și independent de hipertrofie. Circulație, 104(2), 128-130.

Nagueh, SF, Kopelen, HA, Lim, DS, et al. (2000). Imagistica Doppler tisulară detectează în mod constant anomaliile de contracție și relaxare miocardice, indiferent de hipertrofia cardiacă, într-un model de iepure transgenic de cardiomiopatie hipertrofică umană. Circulation, 102(12), 1346-1350.

Charron, P., Dubourg, O., Desnos, M., et al. (1998). Corelații genotip-fenotip în cardiomiopatia hipertrofică familială. O comparație între mutațiile din proteina cardiacă-C și genele lanțului greu de beta-miozină. Eur Heart J, 19(1), 139-145.

Anan, R., Greve, G., Thierfelder, L., et al. (1994). Implicațiile prognostice ale noilor mutații ale genei lanțului greu al miozinei cardiace beta care provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială. J Clin Invest, 93(1), 280-285.

Maron, BJ, Niimura, H., Casey, SA, et al. (2001). Dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi la adulți în cardiomiopatie hipertrofică cauzată de mutații ale genei proteinei C care leagă miozina cardiacă. J Am Coll Cardiol, 38(2), 315-321.

Abchee, A., & Marian, AJ (1997). Semnificația prognostică a mutațiilor lanțului greu de beta-miozină reflectă expresivitatea lor hipertrofică la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. JInvestig Med, 45(4), 191-196.

Varnava, AM, Elliott, PM, Baboonian, C., et al. (2001). Cardiomiopatie hipertrofică: caracteristici histopatologice ale morții subite în boala cu troponina T cardiacă. Circulation, 104(12), 1380-1384.

Van Driest, SL, Ackerman, MJ, Ommen, SR, et al. (2002). Prevalența și severitatea mutațiilor „benigne" în lanțul greu de beta-miozină, troponina cardiacă T și genele alfa-tropomiozinei în cardiomiopatia hipertrofică. Circulation, 106(24), 3085-3090.

Niimura, H., Patton, KK, McKenna, WJ, şi colab. (2002). Mutații ale genei proteinei sarcomere în cardiomiopatia hipertrofică a vârstnicilor. Circulation, 105(4), 446-451.

Konhilas, JP, Watson, PA, Maass, A., și colab. (2006). Exercițiile fizice pot preveni și inversa severitatea cardiomiopatiei hipertrofice. Circ Res, 98(4), 540-548.

Maron, BJ și Fananapazir, L. (1992). Moartea subită cardiacă în cardiomiopatia hipertrofică. Circulație, 85(suppl. 1), I57-I63.

Fujino, N., Shimizu, M., Ino, H., şi colab. (2002). O nouă mutație Lys273Glu în gena troponinei T cardiace arată un grad ridicat de penetrare și tranziție de la cardiomiopatia hipertrofică la cardiomiopatie dilatată. Am J Cardiol, 89(1), 29-33.

Mogensen, J., Kubo, T., Duque, M., şi colab. (2003). Cardiomiopatia restrictivă idiopatică face parte din expresia clinică a mutațiilor troponinei I cardiace. J Clin Invest, 111(2), 209-216.

Fujino, N., Shimizu, M., Ino, H., şi colab. (2001). Mutația troponinei T Arg92Trp cardiacă și progresia de la cardiomiopatie hipertrofică la cardiomiopatie dilatată. Clin Cardiol, 24(5), 397-402.

Li, D., Czernuszewicz, GZ, Gonzalez, O., et al. (2001). Mutație nouă a troponinei T cardiace ca cauză a cardiomiopatiei dilatate familiale. Circulation, 104(18), 2188-2193.

Klaassen, S., Probst, S., Oechslin, E., şi colab. (2008). Mutații în genele proteinei sarcomerului în necompactarea ventriculului stâng. Circulation, 117(22), 2893-2901.

Kamisago, M., Sharma, SD, DePalma, SR, et al. (2000). Mutații în genele proteinei sarcomere ca cauză a cardiomiopatiei dilatate. N Engl J Med, 343(23), 1688-1696.

Yanaga, F., Morimoto, S., & Ohtsuki, I. (1999). Sensibilizarea la Ca2+ și potențarea nivelului maxim al activității ATPazei miofibrilare cauzate de mutațiile troponinei T găsite în cardiomiopatia hipertrofică familială. J Biol Chem, 274(13), 8806-8812.

Morimoto, S., Lu, QW, Harada, K., și colab. (2002). Efectul de desensibilizare al Ca(2+) al unei mutații cu deleție Delta K210 în troponina T cardiacă care provoacă cardiomiopatie dilatată familială. Proc Natl Acad Sci USA, 99(2), 913-918.

Davis, J., Wen, H., Edwards, T., și colab. (2008). Defecte contractile dependente de alele și specii prin mutanții de troponina I legați de cardiomiopatie restrictivă și hipertrofică. J Mol Cell Cardiol, 44(5), 891-904.

Chang, AN, Harada, K., Ackerman, MJ, și colab. (2005). Consecințele funcționale ale cardiomiopatiei hipertrofice și dilatate care provoacă mutații în alfa-tropomiozină. J Biol Chem, 280, 34343-34349.

Burton, D., Abdulrazzak, H., Knott, A., și colab. (2002). Două mutații ale troponinei I care provoacă cardiomiopatie hipertrofică au efecte contrastante asupra contractilității mușchiului cardiac. Biochem J, 362 (pt 2), 443-451.

Bottinelli, R., Coviello, DA, Redwood, CS, et al. (1998). O tropomiozină mutantă care provoacă cardiomiopatie hipertrofică este exprimată in vivo și asociată cu o sensibilitate crescută la calciu. Circ Res, 82(1), 106-115.

Bing, W., Knott, A., Redwood, C., et al. (2000). Efectul mutațiilor cardiomiopatiei hipertrofice în alfa-tropomiozina mușchiului cardiac uman (Asp175Asn și Glu180Gly) asupra proprietăților de reglare a troponinei cardiace umane determinate prin testul de motilitate in vitro. J Mol Cell Cardiol, 32(8), 1489-1498.

Nugent, AW, Daubeney, PEF, Chondros, P., și colab. (2005). Caracteristicile clinice și rezultatele cardiomiopatiei hipertrofice din copilărie: rezultate dintr-un studiu național bazat pe populație. Circulation, 112(9), 1332-1338.

Tartaglia, M., Mehler, EL, Goldberg, R., și colab. (2001). Mutațiile în PTPN11, care codifică proteina tirozin fosfatază SHP-2, cauzează sindromul Noonan. Nat Genet, 29(4), 465-468.

Pandit, B., Sarkozy, A., Pennacchio, LA, et al. (2007). Mutațiile RAF1 cu câștig de funcție provoacă sindroame Noonan și LEOPARD cu cardiomiopatie hipertrofică. Nat Genet, 39(8), 1007-1012.

Tartaglia, M., Pennacchio, LA, Zhao, C., et al. (2007). Mutațiile SOS1 cu câștig de funcție provoacă o formă distinctivă a sindromului Noonan. Nat Genet, 39(1), 75-79.

Carta, C., Pantaleoni, F., Bocchinfuso, G., et al. (2006). Mutațiile missense ale liniei germinale care afectează izoforma B KRAS sunt asociate cu un fenotip sever al sindromului Noonan. Am J Hum Genet, 79(1), 129-135.

Gollob, MH, Seger, JJ, Gollob, TN, și colab. (2001). Mutație nouă PRKAG2 responsabilă pentru sindromul genetic al preexcitației ventriculare și a bolii sistemului de conducere cu debut în copilărie și absența hipertrofiei cardiace. Circulation, 104(25), 3030-3033.

Arad, M., Benson, DW, Perez-Atayde, AR, et al. (2002). Mutațiile AMP kinazei active în mod constitutiv provoacă boala de stocare a glicogenului, mimând cardiomiopatia hipertrofică. J Clin Invest, 109(3), 357-362.

Chimenti, C., Pieroni, M., Morgante, E., et al. (2004). Prevalența bolii Fabry la pacienții de sex feminin cu cardiomiopatie hipertrofică cu debut tardiv. Circulation, 110(9), 1047-1053.

Sachdev, B., Takenaka, T., Teraguchi, H., et al. (2002). Prevalența bolii Andersen-Fabry la pacienții de sex masculin cu cardiomiopatie hipertrofică cu debut tardiv. Circulation, 105(12), 1407-1411.

Brady, RO, & Schiffmann, R. (2000). Caracteristicile clinice ale și progresele recente în terapia pentru boala Fabry. JAMA, 284(21), 2771-2775.

Desnick, RJ, Brady, R., Barranger, J., et al. (2003). Boala Fabry, o tulburare multisistemică subrecunoscută: recomandări experților pentru diagnostic, management și terapie de substituție enzimatică. Ann Intern Med, 138(4), 338-346.

Eng, CM, Guffon, N., Wilcox, WR, și colab. (2001). Siguranța și eficacitatea alfa-galactozidazei A recombinate umane - terapie de înlocuire în boala Fabry. N Engl J Med, 345(1), 9-16.

Schiffmann, R., Murray, GJ, Treco, D., și colab. (2000). Perfuzia de alfa-galactozidază A reduce depozitarea globotriaosilceramidei tisulare la pacienții cu boala Fabry. Proc Natl Acad Sci USA, 97(1), 365-370.

Wilcox, WR, Banikazemi, M., Guffon, N., și colab. (2004). Siguranța și eficacitatea pe termen lung a terapiei de substituție enzimatică pentru boala Fabry. Am J Hum Genet, 75(1), 65-74.

Meyer, C., Schmid, G., Gorlitz, S., și colab. (2007). Cardiomiopatie în ataxia lui Friedreich - evaluare prin RMN cardiac. MovDisord, 22(11), 1615-1622.

Karpati, G., Carpenter, S., Larbrisseau, A., et al. (1973). Sindromul Kearns-Shy. O boală multisistemică cu anomalie mitocondrială demonstrată în mușchii scheletici și piele. J Neurol Sci, 19(2), 133-151.

Maron, BJ, Spirito, P., Shen, WK, și colab. (2007). Cardioverter-defibrilatoare implantabile și prevenirea morții subite cardiace în cardiomiopatia hipertrofică. JAMA, 298(4), 405-412.

McLeod, CJ, Ommen, SR, Ackerman, MJ și colab. (2007). Miectomia septală chirurgicală scade riscul de descărcare adecvată a defibrilatorului cardioverter implantabil în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Eur Heart J, 28(21), 2583-2588.

McGregor, JB, Rahman, A., Rosanio, S., et al. (2004). Tahicardie ventriculară monomorfă: o complicație tardivă a ablației septului cu alcool percutanat pentru cardiomiopatia hipertrofică. Am J Med Sci, 328(3), 185-188.

Sorajja, P., Valeti, U., Nishimura, RA, et al. (2008). Rezultatul ablației septale cu alcool pentru cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. Circulation, 118(2), 131-139.

Sherrid, MV, Barac, I., McKenna, WJ, et al. (2005). Studiu multicentric al eficacității și siguranței disopiramidei în cardiomiopatia hipertrofică obstructivă. J Am Coll Cardiol, 45(8), 1251-1258.

Schonbeck, MH, Brunner-La Rocca, H., Vogt, PR, et al. (1998). Urmărire pe termen lung în cardiomiopatia obstructivă hipertrofică după miectomia septală. Ann Thorac Surg, 65(5), 1207-1214.

Schulte, HD, Bircks, WH, Loesse, B., et al. (1993). Prognosticul pacienților cu cardiomiopatie obstructivă hipertrofică după miectomie transaortică. Rezultate târziu până la douăzeci și cinci de ani. J Thorac Cardiovasc Surg, 106(4), 709-717.

van Dockum, WG, ten Cate, FJ, ten Berg, JM și colab. (2004). Infarctul miocardic după ablația miocardică transluminală percutanată a septului în cardiomiopatia obstructivă hipertrofică: evaluare prin imagistica prin rezonanță magnetică cu contrast. J Am Coll Cardiol, 43(1), 27-34.

Nagueh, SF, Lakkis, NM, Middleton, KJ și colab. (1999). Modificări ale funcției diastolice ventriculare stângi la 6 luni după terapia de reducere a septului nechirurgical pentru cardiomiopatia obstructivă hipertrofică. Tiraj, 00(3), 344-347.

Chang, SM, Nagueh, SF, Spencer, WH, III și colab. (2003). Blocul cardiac complet: determinanți și impact clinic la pacienții cu cardiomiopatie obstructivă hipertrofică supuși terapiei de reducere a septului nechirurgical. J Am Coll Cardiol, 42(2), 296-300.

Talreja, DR, Nishimura, RA, Edwards, WD și colab. (2004). Ablația septală cu alcool versus miectomia septală chirurgicală: comparație a efectelor asupra țesutului de conducere atrioventricular. J Am Coll Cardiol, 44(12), 2329-2332.

Lim, DS, Lutucuta, S., Bachireddy, P., et al. (2001). Blocarea angiotensinei II inversează fibroza miocardică într-un model de șoarece transgenic de cardiomiopatie hipertrofică umană. Circulation, 103(6), 789-791.

Marian, AJ, Senthil, V., Chen, SN și colab. (2006). Efectele antifibrotice ale N-acetilcisteinei antioxidante într-un model de șoarece de mutație a cardiomiopatiei hipertrofice umane. J Am Coll Cardiol, 47(4), 827-834.

Araujo, AQ, Arteaga, E., Lanni, BM, et al. (2005). Efectul losartanului asupra funcției diastolice a ventriculului stâng la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică neobstructivă. Am J Cardiol, 96(11), 1563-1567.

Yamazaki, T., Suzuki, J., Shimamoto, R., și colab. (2007). O nouă strategie terapeutică pentru cardiomiopatia hipertrofică neobstructivă la om. Un studiu randomizat și prospectiv cu un blocant al receptorilor de angiotensină II. Int Heart J, 48(6), 715-724.

Bauersachs, J., Stork, S., Kung, M., şi colab. (2007). Inhibarea HMG CoA reductazei şi masa ventriculară stângă în cardiomiopatia hipertrofică: un studiu pilot randomizat controlat cu placebo. Eur J Clin Invest, 37(11), 852-859.

CAPITOLUL 26

Insuficiența cardiacă ca o consecință a cardiomiopatiei diabetice

Peter Van Buren și Martin M. LeWinter

EPIDEMIOLOGIA DIABETULUI ŞI A INSUFICIENŢEI CARDIACA

Diabetul zaharat (DZ) este o problemă de sănătate publică în plină dezvoltare. În Statele Unite, incidența sa a crescut cu 61% între 1990 și 2001.1 Se estimează că peste 20 de milioane de americani au în prezent DZ, cu alte 50 de milioane clasificați ca prediabetici pe baza nivelurilor crescute de glucoză din sânge. o epidemie care contribuie direct la prevalența unei alte epidemii, aceasta fiind insuficiența cardiacă.

Anchetatorii de la Framingham au fost primii care au cuantificat și au atras atenția asupra riscului semnificativ crescut de IC la pacienții cu DZ (vezi capitolul 22). În studiul lor fundamental3, prezența DZ a crescut riscul de IC de aproximativ două ori la bărbați și de cinci ori la femei. Acest efect, care este independent de prezența bolii coronariene (CAD) coexistente și/sau a hipertensiunii arteriale, a fost confirmat în numeroase studii ulterioare (a se vedea referințele 4-9 pentru exemple) și este valabil atât pentru DZ de tip 1, cât și de tip 2. Cele mai multe studii raportează un risc relativ independent global pentru dezvoltarea IC la pacienții cu DZ de ordinul 1,5 până la 2,0. Într-un raport Framingham mai recent4, procentul cazurilor de IC reprezentate numai de DZ a fost de 6% la bărbați și de 12% la femei. În schimb, printre beneficiarii Medicare cu un diagnostic primar de externare din spital, 38% au avut DM concomitent.10 Atât riscul de dezvoltare a HF11, cât și șansa de spitalizare pentru HF12 sunt corelate pozitiv cu nivelurile hemoglobinei A1c.

După cum se va vedea, efectul cel mai frecvent recunoscut clinic al DZ asupra miocardului este disfuncția diastolică (vezi și capitolul 14). Cu toate acestea, populația de pacienți cu cardiomiopatie dilatată neischemică are o suprareprezentare a pacienților cu DZ,13 indicând o asociere directă a DZ cu IC atât sistolică, cât și diastolică. Deși riscul crescut de IC asociat cu DZ este fără echivoc, adevărata amploare a riscului poate fi oarecum confundată de faptul că IC în sine induce rezistență la insulină.14

Pe lângă rolul său ca factor major de risc pentru IC în sine, DZ contribuie, de asemenea, în mod independent la riscul de a dezvolta IC ca o complicație a infarctului miocardic acut (IM), care este independent de dimensiunea infarctului,15 și la progresia și mortalitatea IC stabilită16-18 (Figura 26-1). După cum sa menționat mai devreme1, DM este un factor de risc mai puternic pentru dezvoltarea IC la femei decât la bărbați. De asemenea, se pare că femeile cu DZ și IC au rezultate mai proaste decât omologii lor de sex masculin.19-21

Pentru o lectură mai detaliată pe această temă, cititorul poate consulta recenzia lui Masoudi și Inzucchi.22

Cardiomiopatie diabetică: mecanisme de afectare miocardică

Dovezile epidemiologice puternice care leagă DM de IC au condus la luarea în considerare a posibilității ca DM să fie direct cauzal în dezvoltarea disfuncției cardiace. Cea mai timpurie sugestie în acest sens este creditată de Rubler și colab.23, care au descris patru pacienți cu nefropatie diabetică și cardiomiopatie în absența CAD detectabilă angiografic. Ulterior, existența unui

(SERCA-2) și miozina pot inhiba în mod direct funcția acestor proteine.33-35 ROS par să joace, de asemenea, un rol central în patogeneza cardiomiopatiei diabetice prin contribuția directă la activarea mediată de hiperglicemie a proteinei kinazei C33 și a glicației proteinelor și formarea ulterioară a produselor finale de glicație avansată (AGE) (discutați mai detaliat).

Importanța ROS este evidențiată de faptul că exprimarea crescută a antioxidanților metalotioneină sau superoxid dismutază (SOD) în modelele de șoarece cu DM a prevenit dezvoltarea cardiomiopatiei.29-35-30.

FIGURA 26-1 Efectul diabetului zaharat asupra supraviețuirii la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) stabilită. (Reprodus din AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. Am J Med 2006;1 19:591-599 [retipărit cu permisiunea American Journal of Medicine.]). DM, diabet zaharat

S-a demonstrat că inhibarea producției de ROS prin supraexprimarea SOD în celulele endoteliale hiperglicemice previne creșterea fluxului de glucoză prin calea aldoze reductazei, creșterea formării intracelulare de AGE și creșterea activării PKC asociată cu hiperglicemie și DM.

Glicația proteinelor și formarea AGE. Glicația proteinelor și producerea de AGE sunt componente importante ale leziunii miocardice mediate de hiperglicemie.39-42 Glicația proteinelor rezultă din producția sporită de specii de dicarbonil (glioxal, metilglioxal și 3-deoxiglucozonă) care reacționează neenzimatic cu grupările amino proteinelor în condiții de hiperglicemie și stres oxidativ. Procesul inițial de glicare a proteinei implică reacția unei grupări carbonil a glucozei cu gruparea amino a unei proteine pentru a forma o bază Schiff (Figura 20-3). Acest proces diferă de glicozilare deoarece reacția nu este condusă de un catalizator enzimatic. Această reacție inițială este reversibilă, dar aductul carbonil-proteic este în cele din urmă transformat într-un produs Amadori mai stabil. Produsele Amadori sunt modificate treptat pentru a forma AGE, care sunt foarte de lungă durată și întârzie degradarea proteinelor, în special a colagenului. Această serie de reacții chimice este cunoscută în mod colectiv ca reacția Maillard (vezi Figura 20-3). AGE-urile pot forma, de asemenea, legături

încrucișate cu proteine.39,40,43-40 În mare parte prin lucrările lui Cerami și colab., glicația proteinelor și formarea AGE au fost recunoscute de mulți ani ca mecanisme importante ale complicațiilor DM.47

Efectele glicației proteinelor sunt duble. Glicația poate afecta în mod direct funcția proteinei34,35,39,40,45 și AGE-urile interacționează cu receptorul membranei celulare pentru produsele finale de glicație avansată (RAGE),39,48-52, care sunt prezente într-un număr de celule, inclusiv fibroblaste. După cum se arată în Figura 20-4, activarea lui

410 RAGE de către AGE crește activitatea mai multor proteine de semnalizare și citokine inflamatorii, în special factorul nuclear kB (NF kB), factorul de creștere a țesuturilor-p (TGF-p), interleukina-2 (IL-2) și factorul de necroză tumorală a (TNF-a). În plus, activarea RAGE promovează producția de ROS. Expresia RAGE crește odată cu creșterea abundenței liganzilor săi, creând astfel

CH 26 într-un cerc vicios. Blocarea RAGE încetinește progresia aterosclerozei experimentale,49-51, în timp ce supraexprimarea RAGE în cardiocitele murine a dus la încetinirea dinamicii calciului, ducând la contracția miocitelor deprimate.52

Atât proteinele contractile, cât și cele care ciclează calciul sunt modificate prin glicare și/sau AGE. In vitro, funcția miozinei35-53 și a ansamblului miofilamentului sunt afectate negativ de glicație.54 În plus, SERCA-2 și receptorul de rianodină s-a dovedit a fi supuse glicației și formării AGE în modelul de șobolan cu streptozotocină (STZ) al DM55,56. Glicația SERCA-2 a fost inversată prin tratamentul cu insulină. Formarea AGE intracelulară este probabil strâns legată de producția de superoxid în exces menționată mai sus.

După cum se arată în Figura 26-4, AGE-urile se pot forma, de asemenea, în matricea extracelulară a miocardului ca aducți la colagen.39.40.42,44-46,57 Aici, AGE-urile pot forma legături încrucișate între fibrile adiacente, ceea ce crește rigiditatea colagenului. Mai mult, prezența legăturilor încrucișate face colagenul mai rezistent la degradarea de către metaloproteinazele matriceale (MMP). Interacțiunea AGE-RAGE menționată mai sus are ca rezultat o cascadă de semnalizare pro-inflamatoare, profibrotică, care în cele din urmă are ca rezultat modificări ale MMP-urilor și inhibitorilor de țesuturi ai MMP-urilor (TIMP) care favorizează acumularea de colagen. Aceste procese fac din AGE un mecanism candidat principal în dezvoltarea disfuncției diastolice asociate cu DM la om.58 Acest concept este susținut de faptul că AGE-urile întăresc colagenul în țesutul non-miocardic la oameni și în inimile modelelor animale cu diabet zaharat59,60. Recent, folosind

tehnici de microscopie imunoelectronică, am detectat AGE-uri asociate cu fibrile de colagen în biopsiile miocardice umane obținute de la pacienți cu DZ în momentul grefei bypass-ului coronarian (Figura 26-5, panoul din stânga). În cele din urmă, la modelele animale diabetice, s-a demonstrat că alagebriul de întrerupere a legăturii AGE scade fibroza miocardică și îmbunătățește funcția ventriculară.59

Semnalizarea protein kinazei C (vezi și capitolul 2). O serie de neurohormoni circulanți, cel mai important angiotensina II, sunt crescute în DM.63 Angiotensina II

poate afecta direct semnalizarea intracelulară prin legarea la unul dintr-o familie de șapte receptori transmembranari. (Semnalizarea 51- și p2-adrenergică, a-adrenergică și endotelinei are loc prin aceeași familie de receptori64 (Figura 26-6). Comun tuturor acestor receptori este asocierea intracelulară strânsă cu proteinele specifice de legare a GTP (sau proteinele G, constând din subunități a, 5 și y și o enzimă efectoră). GTP se leagă și duce la disocierea enzimei a subunității-efectoare și a subunității B, y de la agonist-receptor, variația de izoforma a subunității proteinei G permite asocierea cu enzime efectoare specifice La activarea receptorului, fosfolipaza-Cp cuplată cu Ga este activată, hidrolizând membrana fosfolipidină, fosfati44. randamentul diacilglicerol (DAG) și inozitol 1,4,5-trifosfat DAG este activatorul primar al majorității izoformelor protein kinazei C (PKC) în DM, sinteza DAG este crescută, în parte prin activarea mediată de ROS a enzimei de reparare a ADN-ului (ADP riboză) a crescut atât sinteza membrană a receptorului D8, cât și PARP. contribuie la activarea PKC în DM.30 În modelele animale de DM, s-au observat creșteri ale activității miocardice a izoformelor PKC a, p, e și 8.65

Se știe că un număr de izoforme PKC afectează în mod direct atât funcția miofilamentului, cât și ciclul calciului.66-67 La nivelul miofilamentului, PKC poate fosforila troponina I, troponina

T, proteina C care leagă miozina, lanțul ușor de reglare a miozinei și titina. În modelele animale de HF și în stadiul terminal uman, fosforilarea HF a troponinelor I și T modulează direct funcția filamentului subțire care duce la o deprimare a forței contractile maxime, un proces care este probabil mediat de PKC. afectate de PKC.09

PKC activează, de asemenea, kinazele extracelulare 1 și 2 (ERK 1/2) din familia protein kinazei activate de mitogen (MAPK).04'70 Activarea căii ERK 1/2 s-a demonstrat a fi un mediator important al răspunsului hipertrofic în insuficiența cardiacă. proteina de legare, Ras. Ras activează Raf (un MAPK), care fosforilează ERK 1/2, ducând la activarea mai multor factori de transcripție și inducerea unui program de gene de hipertrofie (vezi Figura 20-3). Calea ERK 1/2 este, de asemenea, activată de mai mulți factori de creștere și mecanisme de semnalizare mediate de stres mecanic.70 Astfel, semnalizarea PKC contribuie probabil la hipertrofia cardiacă în DZ (vezi discuția ulterioară).

Acizi grași neesterificati

După cum se arată în Figura 20-2, concentrația și oxidarea FA neesterificată sunt în mod caracteristic crescute în DM.22,24-20 Trigliceridele sunt, de asemenea, crescute și pot fi observate ca picături de lipide în miocitele cardiace la modelele animale de tip 2 DM.72 Concentrația mare de FA este ea însăși un mecanism al rezistenței la insulină caracteristică a DM de tip 222. PKC-0, care interferează cu legarea insulinei de receptorul de insulină-1 25. Oxidarea excesivă a FA în miocitul cardiac are ca rezultat acumularea de FA toxice cu lanț lung în citoplasmă, deoarece capacitatea mitocondriilor de a procesa FA este depășită. modificări ale canalului ionic asociat membranei și ale funcției pompei.73 De exemplu,

excesul de FA induc deschiderea canalului KATP, ceea ce duce la scurtarea duratei potențialului de acțiune.74

Acumularea de FA conduce, de asemenea, la utilizarea crescută a căilor metabolice alternative care cresc generarea de ceramide.24-20 Aceasta poate fi mediată parțial de inducția receptorului-a activat de peroxizomi-proliferator.75 Ceramida este un activator important al NF kB și al caspazei 3, care la rândul lor activează căile de semnalizare proapoptotice și proinflamatorii. Creșterea ROS poate contribui, de asemenea, la semnalizarea apoptotică. Creșterea apoptozei miocardice a fost demonstrată la modelele animale cu DZ70 și la pacienții cu DZ77. Un studiu recent a raportat o proporție semnificativ crescută de celule apoptotice în probele de biopsie de la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică cu DZ comparativ cu cei fără DZ78.

Hiperinsulinemie

Hiperinsulinemia este prezentă numai în DZ de tip 2 și, prin urmare, nu contribuie la cardiomiopatie în DZ de tip 1. Hipertrofia cardiacă este poate cea mai importantă consecință a hiperinsulinemiei.24,79,80. Pacienții cu DZ s-au dovedit a avea o masă cardiacă crescută independent de hipertensiunea coexistentă.79,80 Mai multe mecanisme sunt probabil responsabile pentru hipertrofia în DZ24. Semnalizarea PKC este îmbunătățită de hiperinsulinemie și, după cum s-a menționat, poate contribui direct la hiperinsulinemie77. Insulina crește în mod acut absorbția de glucoză prin activarea unei căi Akt-1 mediată de receptorul tirozin kinazei81 (Figura 20-7). Akt-1 inactivează glicogen sintaza kinaza-3|3, un inhibitor al factorului nuclear din limfocitele activate (NFAT-3), un mediator cheie al hipertrofiei. Activarea simpatică crescută mediată de hiperinsulinemie poate funcționa și pentru a crește activitatea Akt-1.81 Calea tirozin kinazei contribuie, de asemenea, la activarea PKC (vezi Figura 20-7). În fine, insulina este un activator al căii hipertrofice MAPK.82

Microvasculopatia diabetică

Când conceptul de cardiomiopatie diabetică a fost propus pentru prima dată, boala „vaselor mici” (adică, microvasculopatia diabetică) a fost oferită ca mecanism probabil. Ulterior, au fost raportate corelații între manifestările bolii microvasculare (de exemplu, nefropatie, retinopatie) și prezența IC sau a disfuncției diastolice subclinice.83-80 Cu toate acestea, o legătură mecanicistă clară între diabetul zaharat

cardiomiopatia și microvasculopatia nu a fost încă stabilită.86

Manifestări funcționale și morfologice ale cardiomiopatiei diabetice

Modele animale

O mare parte din înțelegerea noastră a mecanismelor și consecințelor funcționale ale cardiomiopatiei diabetice este derivată din modele animale. STZ, o toxină directă a celulelor insulare pancreatice, a fost mijlocul cel mai utilizat pentru a induce DM, cel mai frecvent la șobolani.24-26 STZ imită DZ de tip I uman cu hiperglicemie și hipoinsulinemie. Alloxan87 a fost utilizat în principal la animalele mai mari pentru a produce DM de tip 1 relativ ușor. Modelele de rezistență la insulină de tip 2 au fost, de asemenea, utilizate pe scară largă, de exemplu, șoarecii db/db cu deficit de leptină88 și șobolanul gras Zucker.89 Funcția sistolică deprimată a fost observată în aproape toate aceste modele, dar tinde să fie mai proeminentă în DZ de tip 1. În modelele de tip 2, modificările funcției diastolice sunt în general mai proeminente, asemănătoare cu DM de tip 2 uman.90 Prin ecocardiografie, aceste modificări includ creșterea timpului de relaxare izovolumică și modificări ale fluxului mitral și fluxului venos pulmonar.84,90-92 Modificările funcției sistolice sunt, de asemenea, frecvente în modelele de tip 2, dar de obicei includ scăderea vitezei de ejecție și scăderea fracției. neschimbat. În mod corespunzător, preparatele izolate ale inimii dezvăluie rate încetinite de dezvoltare și scădere a presiunii. Modificări similare se observă în miocitele cardiace izolate.93

Modificări ale ciclismului calciului

În modelele animale atât de tip I cât și de tip II DM, modificările ciclului calciului sunt bine documentate.* Acestea includ reduceri ale ratei de eliberare a calciului din reticulul sarcoplasmatic (SR), concentrația maximă de calciu sistolic citosol, rata de sechestrare a calciului SR și activitatea SERCA-2. După cum sa menționat mai devreme, ROS și AGE-urile pot juca un rol prin modificarea post-translațională a proteinelor implicate în ciclul calciului. Astfel, la șobolanii STZ, SERCA-2 și receptorul de rianodină s-a dovedit a fi glicați atât cu AGE nereticulate, cât și cu reticulare.55,56 După cum s-a menționat mai devreme, supraexprimarea receptorului AGE are ca rezultat încetinirea dinamicii calciului,52 susținând în continuare un rol pentru AGE în patofiziologia cardiomiopatiei diabetice STZ.

Aceste modificări ale proteinelor ciclice ale calciului contribuie la modificări ale funcției cardiace prin reducerea calciului disponibil pentru activarea miofilamentelor și scăderea clearance-ului de calciu sistolic târziu, ducând la formarea continuă a punților încrucișate în diastola precoce și relaxarea afectată și/sau incompletă. Supraexprimarea transgenică a SERCA-2 la un șoarece STZ a inversat deficitele contractile și de relaxare, în concordanță cu un rol funcțional important pentru ciclul alterat al calciului în acest model96.

În benzile excitabile disecate din biopsiile epicardice umane de la pacienți în momentul grefei bypass-ului coronarian, relația de frecvență a forței a fost găsită a fi moderat deprimată la pacienții cu DZ.97 Relația de frecvență a forței este un mecanism cheie de adaptare la cerințele funcționale crescute asupra miocardului. Este profund deprimat în stadiul terminal, cu defecțiune a miocardului și a fost legat de modificarea ciclului calciului.98 Astfel, relația de frecvență a forței

Referințele 26, 34, 52, 55, 56, 94, 95. depresia la pacienții cu DZ ar putea reflecta aceeași anomalie de bază.

Modificări ale miofilamentului (vezi și capitolul 3)

Scurtarea sarcomerului este rezultatul formării ciclice a punților încrucișate între „capul" miozinei format de lanțul greu al miozinei (MHC) și situsurile active ale actinei. Procesul este reglat de proteinele asociate cu filamentul subțire, troponina (Tn) C, I și T și tropomiozina. Miocardul ventricular este compus din două izoforme MHC, a și (5. Miocardul normal al rozătoarelor este compus predominant din a-MHC, în timp ce miocardul uman normal este predominant p-MHC.99 Creșteri majore ale proporției izoformei p-MHC sunt observate la modelele de rozătoare de HF și STZ DM.100,101. Aceasta interacționează cu actina. Această schimbare a izoformei miozinei contribuie probabil la scăderea parametrilor contractili observați în STZ DM Deoarece miocardul uman nedefectuos este compus în principal din p-MHC, orice schimbare a izoformei miozinei către izoforma p la pacienții cu DM ar fi mică și, prin urmare, nu este probabil să fie o creștere semnificativă din punct de vedere funcțional a STZ. care poate afecta funcția proteinelor contractile.102 La om, forța contractilă maximă a miofilamentului și sensibilitatea la calciu este scăzută în benzile miocardice tratate cu detergent (pe piele) obținute de la pacienții cu DZ.103 Aceste preparate sunt utilizate pentru a evalua funcția miofilamentului independent de modificările ciclului calciului. Modificările funcției miofilamentului în acest studiu uman au fost asociate cu o creștere a fosforilării TnI și TnT. Fosforilarea TnI și TnT au efecte complexe asupra funcției contractile miofilamentului67 și ar putea contribui, de asemenea, la afectarea contracției și relaxării ventriculare. În cele din urmă, a fost raportată o frecvență optimă scăzută a producției de muncă și generare de energie în benzile piele de la pacienții cu bypass coronarian de sex feminin, dar nu bărbați, cu DZ.104 Acest lucru ar putea ajuta la explicarea rezultatelor mai slabe la femeile cu IC și DZ.

Ca și în cazul proteinelor ciclice ale calciului, modificarea post-translațională a proteinelor miofilamentului de către ROS și AGE poate contribui, de asemenea, la disfuncția miofilamentului. În acest sens, pe lângă detectarea AGE-urilor în asociere cu fibrile de colagen, am identificat și AGE-uri în secțiuni de miofilament în probe de biopsie de la pacienții cu DZ (vezi Figura 26-5, panoul din dreapta).

Modificări ultrastructurale și rigiditatea miocardică pasivă în diabetul zaharat (vezi și capitolul 5)

Conținutul de colagen miocardic este determinat de echilibrul dintre căile sintetice și degradarea de către metaloproteinazele matriceale (MMP).105 Activitatea MMP este modulată de inhibitorii tisulari ai MMP (TIMP). AGE, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron și alte elemente ale semnalizării neurohormonale și proinflamatorii sunt modulatori cheie profibrotici ai acestui echilibru și joacă roluri importante în DM.106 Modelele animale de DM demonstrează adesea conținut crescut de colagen, dar acest lucru este mai consistent și mai proeminent în miocardul uman. combinație.107,108 În plus față de creșterea colagenului la pacienții cu DZ, ei au observat un efect sinergic izbitor al combinației dintre DZ și hipertensiune arterială asupra conținutului de colagen. Diferențele aparente dintre modelele animale și pacienți pot reflecta pur și simplu durata diferită a bolii. van Heerebeek et al62 au publicat recent un

raport în care au fost comparate biopsiile endomiocardice ale ventriculului stâng (LV) de la pacienți cu DZ și IC și fracția de ejecție (FE) normală sau redusă. Rigiditatea camerei VS a fost crescută la ambele grupuri de pacienți cu DZ. Fracția de volum de colagen a fost mai mare la pacienții cu DZ cu FE redusă, dar acest studiu nu a inclus un grup fără DZ pentru comparație. În ciuda dovezilor că colagenul miocardic

Conținutul 414 este crescut, precum și indici anormali derivați neinvaziv ai funcției diastolice la pacienți (vezi discuția ulterioară), nu există rapoarte de măsurători directe ale rigidității miocardice pasive la modele animale sau la pacienți cu DZ.

Hipertrofia miocitelor cardiace este cealaltă caracteristică ultrastructurală principală a cardiomiopatiei diabetice și a fost discutată mai devreme.

Caracteristicile clinice ale cardiomiopatiei diabetice Rolul cardiomiopatiei diabetice ca mecanism al simptomelor insuficienței cardiace

Deși riscul crescut de a dezvolta IC la pacienții cu DZ a fost amplu documentat, la pacienții individuali contribuția sa precisă la prezentarea clinică este rareori cunoscută. Astfel, în cazul unei boli frecvente precum cardiomiopatia dilatată neischemică (definită prin absența stenozelor coronariene semnificative la angiografie) este imposibil să știm cu încredere dacă DZ sau o altă cauză este responsabilă. Pacienții cu IC și FE normală sau conservată (IC diastolică) au de obicei un alt substrat coexistent pentru IC, cum ar fi hipertensiunea arterială sau CAD. Incidența ridicată a insuficienței cardiace în urma infarctului miocardic acut sau cronic la pacienții cu DZ este probabil explicată într-o măsură semnificativă de cardiomiopatia diabetică preexistentă, dar și aici factori suplimentari sunt de obicei prezenți la pacienții individuali. Recent, asocierea dintre obezitate și alte caracteristici ale sindromului metabolic și insuficiența cardiacă diastolică (adesea cu un model hemodinamic restrictiv) a fost evidențiată și legată de cantitatea de grăsime epicardică.109 Interesant, la biopsia miocardică acești pacienți prezintă picături lipidice evidente în miocitele cardiace, așa cum a fost raportat anterior în DZ. La pacienții cu sindrom metabolic, încă o dată, este imposibil de știut cât de mult contribuie subiacent DZ de tip 2 și/sau rezistența la insulină la IC față de alte caracteristici ale sindromului metabolic.

Cardiomiopatie diabetică și disfuncție diastolică

Deși contribuția precisă a DZ la sindromul IC este de obicei incertă în cazuri individuale, o proporție mare, posibil în exces de 30% până la 40%, dintre pacienții cu DZ fără hipertensiune arterială, CAD cunoscută sau alte dovezi evidente de boală cardiacă, au dovezi de disfuncție diastolică bazate pe evaluări non-invazive. Acest număr a fost documentat ecografic. rapoarte de profiluri anormale de flux mitral83,85,112 și, mai recent, modele anormale de viteză Doppler tisulară113,114 indicative de disfuncție diastolică la pacienții cu DZ cu FE normală. Aceste anomalii au fost corelate cu nivelurile HgbA1c, cu măsurile rezistenței la insulină, prezența complicațiilor microvasculare ale DZ și, cel mai interesant, cu nivelurile plasmatice ale AGE58. Astfel, disfuncția diastolică asimptomatică pare a fi cea mai frecventă și mai precoce manifestare detectabilă a cardiomiopatiei diabetice la pacienți.

Încă o dată, totuși, atunci când simptomele IC apar la pacienți, sunt adesea prezente alte comorbidități.

Creșterea masei ventriculare stângi

După cum sa discutat mai devreme, masa VS este în medie crescută la pacienții cu DZ. În cohorta studiului multietnic al aterosclerozei (MESA) de subiecți fără boală cardiovasculară clinică, la care imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă este utilizată pentru a cuantifica structura și funcția cardiacă, afro-americanii și hispanicii cu DZ au avut creșteri mai proeminente ale masei VS decât albii sau asiaticii.115

Managementul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet

Nu există dovezi actuale că IC ar trebui gestionată diferit la pacienții cu DZ comparativ cu pacienții nediabetici, deși puține studii au abordat acest subiect. Astfel, ghidurile publicate de Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA)116 pentru managementul medical al IC sistolică ischemică și neischemică trebuie urmate, cu pietrele de temelie obișnuite ale blocării sistemului p-adrenergic și renină-angiotensină-aldosteron. Până când sunt disponibile date mai definitive, bazate pe dovezi, managementul IC diastolică rămâne empiric, dar, în general, vizează gestionarea optimă a factorilor comorbidi contributivi.

Puține informații disponibile cu privire la răspunsurile la terapia medicală la pacienții cu IC cu DZ au fost revizuite cu atenție de către Masoudi și Inzucchi.22 Astfel, o meta-analiză realizată de Shekelle și colab.117 a evidențiat răspunsuri în esență identice la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la pacienții diabetici și nediabetici cu IC sistolic. Un studiu observațional bazat pe comunitate realizat de Masoudi și colab.118 a ajuns la o concluzie similară. După cum au subliniat Masoudi și Inzucchi22, inhibitorii ECA trebuie utilizați cu deosebită precauție la pacienții cu DZ cu acidoză tubulară renală de tip IV și/sau alte aspecte ale nefropatiei diabetice. Practic, nu există informații disponibile despre utilizarea blocanților receptorilor de angiotensină specifici pacienților cu DZ și IC sistolice, deși se aplică aceeași precauție în ceea ce privește acidoza tubulară renală de tip IV.

p-blocantele par, de asemenea, a fi la fel de eficienți și siguri la pacienții diabetici și nediabetici cu cardiomiopatie dilatată.119 În ceea ce privește antagoniștii aldosteronului, pacienții cu DZ nu au fost raportați separat în studiul randomizat de evaluare al aldactonei (RALES) a spironolactonei în insuficiența cardiacă sistolică, dar în infarctul miocardic sistolic,120. Studiul privind eficacitatea și supraviețuirea eșecului (EPHESUS) al eplerenonei la pacienții cu IC post-MI121, ameliorarea rezultatelor nu a fost distinsă la pacienții cu și fără DZ.

Managementul diabetului la pacienții cu insuficiență cardiacă

Problema controlului strict glicemic

La toți pacienții, gestionarea DZ începe cu dietă, scădere în greutate și exerciții fizice regulate. Nivelurile de glucoză din sânge și HgbA1c trebuie monitorizate pentru a asigura un control glicemic satisfăcător. Întrebarea dacă controlul strict al glicemiei este avantajos în managementul general al DZ a fost un subiect de dezbatere de mulți ani. Studiul prospectiv asupra diabetului din Regatul Unit (UKPDS)122 a oferit dovezi puternice că un control strict are ca rezultat rezultate microvasculare mai bune. Dovezile cu privire la complicațiile macrovasculare, cum ar fi IM și accidentul vascular cerebral, sunt totuși mixte. Nathan și colab.123 au raportat o îmbunătățire marcată a rezultatelor macrovasculare cu un control strict la pacienții cu DZ de tip 1. Cu toate acestea, în studiul Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE)124 al controlului intensiv (HgbA1c de 6,5% sau mai puțin) față de tratamentul standard (HgbA1c 7,0% până la 7,9%) în DZ de tip 2, controlul intensiv nu a dus la efecte semnificative asupra macrocompatiei de reducere a nefropatiei. În mod similar, recentul studiu Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)125 a concluzionat că un control strict nu reduce semnificativ infarctul miocardic nefatal sau accidentul vascular cerebral. Mai mult, controlul strict a dus la o mortalitate semnificativ mai mare decât tratamentul standard. Important, UKPDS, ADVANCE și ACCORD nu au demonstrat o reducere a ratelor de incidență a IC. Cu toate acestea, nu există date prospective despre efectele controlului strict la pacienții cu IC stabilită. Un studiu observațional realizat de Eshagian și colab.126 a raportat că pacienții cu insuficiență sistolica avansată cu HgbA1c mai mare de 7% au avut de fapt o mortalitate redusă în comparație cu pacienții cu HgbA1c mai mică de 7%. Deși nu pot fi făcute recomandări ferme în acest moment cu privire la rolul controlului strict la pacienții cu DZ și IC, cele disponibile

dovezile sugerează că nu trebuie să fie un scop terapeutic specific. Cu toate acestea, la pacienții individuali, acest lucru trebuie temperat de efectele microvasculare benefice ale controlului strict.

Terapia farmacologică

Desigur, mulți pacienți vor avea nevoie de insulină pentru a obține un control satisfăcător. Efectele insulinei asupra evoluției IC și remodelării ventriculare sunt controversate. Efectele antiinflamatorii ale insulinei și efectele sale benefice asupra metabolismului energetic al miocitelor cardiace ar fi de așteptat să fie utile la pacienții cu IC. Pe de altă parte, după cum sa discutat mai devreme, hiperinsulinemia poate contribui la hipertrofia cardiacă. Nichols și colab.127 au revizuit baza de date Kaiser Permanente și au constatat că pacienții cu DZ care au primit insulină au o șansă mai mare de a dezvolta IC decât cei care au primit hipoglicemice orale. Mai mult, Smooke și colab.128 au analizat retrospectiv o cohortă de pacienți cu IC sistolică avansată și au descoperit că utilizarea insulinei a fost asociată cu o mortalitate crescută. În timp ce studiile observaționale nu pot face distincția între efectele adverse ale insulinei față de probabilitatea ca utilizarea insulinei să identifice pur și simplu pacienții cu DZ mai sever și cu boală miocardică subiacentă mai severă, aceste rezultate subliniază incertitudinile considerabile în acest domeniu. În prezent, nu se poate argumenta

puternic pentru sau împotriva insulinei în situațiile în care utilizarea acesteia este opțională.

Pentru pacienții cu DZ care primesc medicamente orale pentru controlul glicemic, opțiunile au crescut semnificativ în ultimul deceniu.22-129-130 Clasele de medicamente disponibile în prezent sunt rezumate în Tabelul 26-1. Niciunul dintre aceste medicamente nu a fost testat prospectiv în studii cu rezultate pe termen lung suficient de puternice la pacienții cu IC stabilită.

Sulfonilureele (gliburidă, glipizidă, glimepiridă) au căzut oarecum din favoarea în ultimii ani, deoarece, cel puțin în studii mai vechi, a existat o sugestie de risc cardiovascular crescut și profilul lor de efecte secundare nu este la fel de favorabil ca un număr de alți agenți.22

Biguanida metformină, care continuă să fie utilizată pe scară largă, a fost anterior considerată contraindicată în IC din cauza raportărilor timpurii de acidoză lactică posibilă cauzată de medicament. Acesta din urmă a dus la o avertizare de prospect obligatorie de FDA. De-a lungul anilor, a devenit evident că acidoza lactică este extrem de rară și apare doar la cei mai bolnavi pacienți cu IC22. Mai mult, studiile prospective22 indică faptul că metformina reduce riscul cardiovascular și retrospectiv.

analiza sugerează o supraviețuire îmbunătățită la pacienții cu IC care primesc metformină.131 În consecință, în 2006 avertizarea prospectului a fost eliminată. Metformina este astfel o alegere foarte rezonabilă pentru mulți pacienți cu DZ și IC.

Tiazolidindionele (TZD) (pioglitazonă, rosiglitazonă) sunt foarte eficiente pentru controlul glicemic pe termen lung și au o serie de efecte, inclusiv îmbunătățiri ale lipidelor, proprietăți antiinflamatorii, vasodilatație și scăderea tensiunii arteriale, care sunt atractive la pacienții cu IC generală, bine tolerate. nu au efecte adverse asupra remodelării cardiace134,135 și, cel puțin la modelele animale, pot îmbunătăți funcția diastolică.136 Există, de asemenea, unele dovezi de îmbunătățire a rezultatelor pe termen lung la pacienții cu IC.131 Cu toate acestea, un studiu prospectiv amplu care evaluează riscul cardiovascular global, pe termen lung la pacienții cărora li s-a administrat pioglitazonă137, deși a avut un rezultat secundar secundar, un rezultat negativ semnificativ a avut o îmbunătățire secundară semnificativă la obiectiv combinat de mortalitate, IM și accident vascular cerebral. Mai recent, o metaanaliză138 a evidențiat o creștere a evenimentelor coronariene pentru rosiglitazonă, dar nu pentru pioglitazonă. Deși dovezile pentru un astfel de efect sunt în prezent neconcludente, acest raport a provocat îngrijorare considerabilă.

Chiar dacă TZD au proprietăți care pot fi benefice la pacienții cu IC, a devenit evident devreme că acestea provoacă în mod obișnuit creșterea în greutate și edem periferic.129,132'133 Mecanismul este retenția de sare și apă în tubul distal al rinichiului și posibil efecte locale asupra permeabilității vasculare. Utilizarea acestor medicamente poate precipita IC la un număr mic de pacienți (<1%) fără antecedente de IC. La pacienții cu insuficiență cardiacă cunoscută sau cei care prezintă un risc crescut de insuficiență cardiacă,

incidența exacerbării sau precipitațiilor este în mod clar crescută și mai mult, deși amploarea precisă a riscului crescut este dificil de cuantificat. În consecință, ghidurile actuale139 recomandă ca TZD-urile să nu fie utilizate la pacienții cu IC de clasa III sau IV și să fie utilizate cu foarte mare precauție la pacienții cu IC mai puțin severă. Din cauza incertitudinii actuale cu privire la riscul de eveniment coronarian al rosiglitazonei, este prudent să se evite inițierea terapiei cu acest medicament la pacienții cu boală coronariană concomitentă până când această problemă este rezolvată. La pacienții care primesc deja medicamentul cu un control glicemic excelent, această decizie ar trebui să fie individualizată.

Unii dintre agenții orali mai noi pot fi deosebit de utili la pacienții cu IC. După cum sa indicat, totuși, încă sunt disponibile puține informații obiective. Mimeticele incretinei includ atât preparate injectabile (analogi și mimetice ale peptidei asemănătoare glucagonului-1 [GLP-1]), cât și inhibitori de dipeptidil peptidază IV administrați oral (sitagliptin, vildagliptin). În experimentele pe animale, administrarea GLP-1 a avut efecte benefice în IC.140 În studiile clinice mici s-au observat îmbunătățiri în recuperarea FE după MI141 acut și în FE și măsuri funcționale la pacienții cu IC cronică142. Inhibitorii a-glucozidazei (de exemplu, acarboza) acţionează exclusiv în tractul gastro-intestinal pentru a bloca absorbţia carbohidraţilor. Au efecte secundare semnificative ale GI, dar nu au efecte secundare sistemice, cum ar fi retenția de sare și apă. În Studiul de prevenire a diabetului zaharat non-insulino-dependent (STOP-NIDDM)143 la pacienții cu rezistență la insulină fără DZ evident, acarboza a redus semnificativ riscul de IM.

Opțiunile farmacologice crescute disponibile pentru controlul glicemic permit o individualizare considerabilă la pacienții cu IC coexistentă. Există motive modeste pentru a evita sulfonilureele, iar TZD-urile trebuie utilizate cu precauție adecvată la pacienții cu IC. Dintre agenții mai des utilizați, metforminul pare a fi o alegere excelentă la mulți pacienți.

Direcții viitoare selectate

Prevenirea rezistenței la insulină și a diabetului de tip 2 și a complicațiilor acestora, inclusiv cardiomiopatia, poate fi realizată prin măsuri simple, cum ar fi pierderea în greutate

și exercițiu. Acest lucru este deosebit de important în rândul tinerilor144 și va fi cu siguranță o atenție majoră în viitor. În ceea ce privește tratamentul, una dintre direcțiile viitoare cele mai promițătoare este dezvoltarea agenților anti-AGE. Un întrerupător de reticulare, alagebrium, a fost supus unor studii clinice limitate și alți agenți menționați să reducă formarea de AGE și/sau să reducă semnalizarea RAGE sunt în dezvoltare.39-40-49 Reducerea formării ROS și interferența cu semnalizarea PKC sunt alte ținte terapeutice promițătoare. În sfârșit, studii suplimentare îndreptate spre optimizarea managementului DZ la pacienții cu IC sunt extrem de necesare.

REFERINȚE

Mokdad, AH, Ford, ES, Bowman, BA și colab. (2003). Prevalența obezității, diabetului și factorilor de risc pentru sănătate legați de obezitate, 2001. JAMA (289), 76.

Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., et al. (2007). Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2007: un raport de la comitetul Asociației Americane a Inimii și subcomitetul de statistică a accidentelor vasculare cerebrale. Tiraj, 115, e69.

Kannel, WB, Hjortland, M., & Castelli, WP (1974). Rolul diabetului zaharat în insuficiența cardiacă congestivă: studiul Framingham. Am J Cardiol, 34, 29-34.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557.

Gottdiener, JS, Arnold, AM, Aurigemma, GP și colab. (2000). Predictorii insuficienței cardiace congestive la vârstnici: studiul sănătății cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 35, 1628.

Nichols, GA, Hillier, TA, Erbey, JR, et al. (2001). Insuficiența cardiacă congestivă în diabetul de tip 2: prevalență, incidență și factori de risc. Diabetes Care, 24, 1614.

Parker, AB, Yusuf, S. și Naylor, CD (2002). Relevanța efectelor tratamentului specifice subgrupului: studiile privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD) revizuite. Am Heart J, 144, 941.

Arnold, JM, Yusuf, S., Young, J., și colab. (2003). Prevenirea insuficienței cardiace la pacienții din studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace (HOPE). Circulație, 107, 1284.

Davis, BR, Piller, LB, Cutler, JA, et al. (2006). Rolul diureticelor în prevenirea insuficienței cardiace: studiul tratamentului antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord. Circulație, 113, 2201.

Havranek, EP, Masoudi, FA, Westfall, KA și colab. (2002). Spectrul de insuficiență cardiacă la pacienții în vârstă: rezultate din proiectul național privind insuficiența cardiacă. Am Heart J, 143, 412-417.

Iribarren, C., Karter, AJ, Go, AS, et al. (2001). Controlul glicemic și insuficiența cardiacă la pacienții adulți cu diabet. Circulation, 103, 2668.

Held, C., Gerstein, HC, Yusuf, S., și colab. (2007). Nivelurile de glucoză prezic spitalizarea pentru insuficiență cardiacă congestivă la pacienții cu risc cardiovascular crescut. Circulație, 115, 1371.

Bertoni, AG, Tsai, A., Kasper, EK, et al. (2003). Diabet și cardiomiopatie idiopatică: un studiu de caz-control la nivel național. Diabetes Care, 26, 2791.

Ashrafian, H., Frenneaux, MP și Opie, LH (2007). Mecanisme metabolice în insuficiența cardiacă. Circulație, 116, 434.

Jaffe, AS, Spadaro, JJ, Schechtman, K., et al. (1984). Creșterea insuficienței cardiace congestive după infarct miocardic de întindere modestă la pacienții cu diabet zaharat. Am Heart J, 108, 31.

Das, SR, Drazner, MH, Yancy, CW și colab. (2004). Efectele diabetului zaharat și ale bolii cardiace ischemice asupra progresiei de la disfuncția ventriculară stângă asimptomatică la insuficiența cardiacă simptomatică: o analiză retrospectivă din studiile de prevenire a disfuncției ventriculare stângi (SOLVD). Am Heart J, 148, 883.

Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., Deedwania, P., et al. (2003). Efectul diabetului zaharat asupra rezultatelor pacienților cu insuficiență cardiacă avansată în studiul BEST. J Am Coll Cardiol, 42, 914.

De la, AM, Leibson, CL, Bursi, F., et al. (2006). Diabetul în insuficiența cardiacă: prevalența și impactul asupra rezultatului în populație. Am J Med, 119, 591.

Hellerman, JP, Jacobsen, SJ, Gersh, BJ și colab. (2002). Insuficiență cardiacă după infarctul miocardic: o revizuire. Am J Med, 113, 341.

Gustaffson, I., Brendorp, B., Seibaek, M., et al. (2004). Influența diabetului și a interacțiunii diabet-gen asupra riscului de deces la pacienții internați cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 43, 771.

Pijna, IL, & Buchter, C. (2003). Insuficiență cardiacă la femei. Cardiol Rev, 11, 337.

Masoudi, FA și Inzucchi, SE (2006). Diabetul zaharat și insuficiența cardiacă: epidemiologie, mecanisme și farmacoterapie. Am J Cardiol, 99 (suppl 1), 113.

Rubler, S., Dlugash, J., Yuceoglu, YZ, et al. (1972). Un nou tip de cardiomiopatie asociată cu glomeruloscleroza diabetică. Am J Cardiol, 30, 595.

Poormina, IG, Parikh, P. și Shannon, RP (2006). Cardiomiopatia diabetică: căutarea unei ipoteze unificatoare. Circulație, 98, 596.

An, D. și Rodrigues, B. (2006). Rolul modificărilor metabolismului cardiac în dezvoltarea cardiomiopatiei diabetice. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291, H1489.

Boudina, S., & Abel, ED (2007). Cardiomiopatia diabetică revăzută. Circulație, 115, 3213.

Nishikawa, T., Edelstein, D., Du, XL, et al. (2000). Normalizarea producției de superoxid mitocondrial blochează trei căi de afectare hiperglicemică. Natura, 404, 787.

Du, X., Matsumura, T., Edelstein, D., și colab. (2003). Inhibarea activității GAPDH de către poli(ADP-riboză) polimerază activează trei căi majore de deteriorare hiperglicemică în celulele endoteliale. J Clin Invest, 112, 1049.

Cai, L., Wang, Y., Zhou, G., și colab. (2006). Atenuarea de către metalotioneină a morții precoce a celulelor cardiace prin suprimarea stresului oxidativ mitocondrial are ca rezultat prevenirea cardiomiopatiei diabetice. J Am Coll Cardiol, 48, 1688.

Koya, D. și King, GL (1998). Activarea proteinei kinazei C și dezvoltarea complicațiilor diabetului. Diabet, 47, 859.

Nishikawa, T., Edelstein, D., & Brownlee, M. (2000). Veriga lipsă: un singur mecanism de unificare pentru complicațiile diabetului. Kidney Int Suppl, 77, S26.

Cai, L. și Kang, YJ (2001). Stresul oxidativ și cardiomiopatia diabetică: o scurtă trecere în revistă. Cardiovasc Toxicol, 1, 181.

Guo, M., Wu, MH, Korompai, F., și colab. (2003). Reglarea genelor și izoenzimelor PKC în țesuturile cardiovasculare în stadiile incipiente ale diabetului experimental. Physiol Genomics, 12, 139.

Cesario, DA, Brar, R. și Shivkumar, K. (2006). Modificări ale fiziologiei canalelor ionice în cardiomiopatia diabetică. Endocrinol Metab Clin North Am, 35, 601.

Ramamurthy, B., Hook, P., Jones, AD, și colab. (2001). Modificări ale structurii și funcției miozinei ca răspuns la glicație. FASEB J, 15, 2415.

Wang, J., Song, Y., Elsherif, L., et al. (2006). Inducerea metalotioneinei cardiace joacă un rol major în prevenirea cardiomiopatiei diabetice prin suplimentarea cu zinc. Circulație, 113, 544.

Shen, X., Zheng, S., Metreveli, NS, și colab. (2006). Protecția mitocondriilor cardiace prin supraexprimarea MnSOD reduce cardiomiopatia diabetică. Diabet, 55, 798.

Turko, IV, Li, L., Akulak, KS, et al. (2003). Nitrarea proteinei tirozină în mitocondriile din inima de șoarece diabetic. Implicații asupra mitocondriilor disfuncționale în diabet. J Biol Chem, 278, 33972.

Kass, DA (2003). Deveniți mai bine fără AGE: noi perspective asupra inimii diabetice. Circ Res, 92, 704.

Aronson, D. (2003). Legătura încrucișată a colagenului glicat în patogeneza rigidizării arteriale și miocardice a îmbătrânirii și diabetului. J Hypertens, 21, 3.

Thormally, PJ (2005). Intermediari dicarbonil în reacția Maillard. Ann NY Acad Sci, 1043, 111.

Li, SY, Du, M., Dolence, EK, et al. (2005). Îmbătrânirea induce disfuncția diastolică cardiacă, stresul oxidativ, acumularea de produse finale de glicație avansată și modificarea proteinelor. Aging Cell, 4, 57.

Wolffenbuttel, BH, Boulanger, CM, Crijns, FR, et al. (1998). Spărgătoarele produselor finale de glicație avansate restaurează proprietățile arterelor mari în diabetul experimental. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 4630.

Vaitkevicius, PV, Lane, M., Spurgeon, H., et al. (2001). Un întrerupător de legături încrucișate are efecte susținute asupra proprietăților arteriale și ventriculare la maimuțele rhesus mai în vârstă. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 1171.

Herrmann, KL, McCulloch, AD și Omens, JH (2002). Reticularea colagenului glicat alterează mecanica cardiacă în hipertrofia supraîncărcării de volum. Am J Physiol, 284, H1277.

Liu, J., Masurekar, MR, Vatner, DE, et al. (2003). Produsul final de glicare reduce colagenul și îmbunătățește funcția cardiacă în inima diabetică îmbătrânită. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 285, H2587.

Cerami, A., Vlassara, H., & Brownlee, M. (1988). Rolul produselor avansate de glicozilare în complicațiile diabetului zaharat. Diabetes Care, 11 (suppl 1), 73.

Huang, JS, Guh, JY, Chen, HC și colab. (2001). Rolul receptorului pentru produsul final de glicație avansată (RAGE) și calea de semnalizare JAK/STAT în producția de colagen indusă de AGE în celulele NRK-49F. J Cell Biochem, 81, 102.

Yan, SF, Ramasamy, R., Naka, Y., et al. (2003). Glicație, inflamație și RAGE: o schelă pentru complicațiile macrovasculare ale diabetului zaharat și nu numai. Circ Res, 93, 1159.

Naka, Y., Bucciarelli, LG, Wendt, T., et al. (2004). Axa RAGE: modele animale și noi perspective asupra complicațiilor vasculare ale diabetului. Arterioscler Tromb Vasc Biol, 24, 1342.

Kim, W., Hudson, BI, Moser, B., și colab. (2005). Receptor pentru produsele finale de glicație avansată și liganzii săi: o călătorie de la complicațiile diabetului până la patogeneza acestuia. Ann NY Acad Sci, 1043, 553.

Petrova, R., Yamamoto, Y., Muraki, K., et al. (2002). Deficiența de manipulare a calciului indusă de produsul final de glicație avansată în miocitele cardiace de șoarece. J Mol Cell Cardiol, 34, 1425.

Coirault, C., Guellich, A., Barbry, T., et al. (2007). Stresul oxidativ al miozinei contribuie la disfuncția mușchilor scheletici la șobolanii cu insuficiență cardiacă cronică. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 292, H1009.

Katayama, S., Haga, Y. și Saeki, H. (2004). Pierderea capacității de formare a filamentului a miozinei prin glicozilare neenzimatică și mecanismul său molecular. FEBS Lett, 575, 9.

Bidasee, KR, Nallani, K., Yu, Y., și colab. (2003). Diabetul cronic crește produsele finale de glicație avansate pe receptorii cardiaci de rianodină/canalele de eliberare a calciului. Diabet, 52, 1825.

Bidasee, KR, Zhang, Y., Shao, CH, et al. (2004). Diabetul crește formarea de produse finale de glicație avansată pe reticulul sarco(endo)plasmatic Ca2+-ATPaza. Diabet, 53, 463.

Monnier, VM, Mustata, GT, Biemel, KL, et al. (2005). Legătura încrucișată a matricei extracelulare prin reacția Maillard în îmbătrânire și diabet: o actualizare despre „un puzzle aproape de rezoluție.” Ann NY Acad Sci, 1043, 533.

Berg, TJ, Snorgaard, O., Faber, J., et al. (1999). Nivelurile serice ale produselor finale de glicație avansată sunt asociate cu funcția diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. Diabetes Care, 22, 1186.

Candido, R., Forbes, JM, Thomas, MC, et al. (2003). Un întrerupător de produse finale de glicație avansată atenuează modificările structurale miocardice induse de diabet. Circ Res, 92, 785.

Schafer, S., Huber, J., Wihler, XC, et al. (2006). Relaxarea ventriculară stângă afectată la șobolanii diabetici de tip 2 este legată de acumularea miocardică de N(epsilon)-(carboximetil) lizină. Eur J Heart Fail, 8, 206.

Nakamura, Y., Horii, Y., Nishino, T., et al. (1993). Localizarea imunohistochimică a produselor finale de glicozilare avansată în ateromul coronarian și țesutul cardiac în diabetul zaharat. Am J Pathol, 143, 1649.

van Heerebeek, L., Hamdani, N., Handoko, ML, et al. (2008). Rigiditatea diastolică a inimii diabetice în deficiență: importanța fibrozei, a produselor finale de glicație avansată și a tensiunii de repaus a miocitelor. Circulație, 117, 43.

Lim, SH, MacFayden, RJ și Lip, GYH (2004). Diabetul zaharat, sistemul renină-angiotensină-aldosteron și inima. Arch Intern Med, 164, 1737.

Wieland, T., Lutz, S. și Chidiac, P. (2007). Regulatori ai semnalizării proteinei G: un punct de vedere asupra funcțiilor emergente din sistemul cardiovascular. Curr Opin Pharmacol, 7, 201.

Liu, X., Wang, J., Takeda, N., și colab. (1999). Modificări ale activităților proteinei kinazei C cardiace și ale izoenzimelor în diabetul indus de streptozotocină. Am J Physiol, 277, E798.

Noguchi, T., Kihara, Y., Begin, KJ, et al. (2003). Funcția alterată a filamentului subțire al miocardului în inima de șobolan Dahl sensibilă la sare: ameliorarea prin blocarea endotelinei. Circulație, 107, 630.

Noguchi, T., Hunlich, M., Camp, PC, et al. (2004). Modularea pe bază de filamente subțiri a performanței contractile în insuficiența cardiacă umană. Circulație, 110, 982.

Braz, JC, Gregory, K., Pathak, A., et al. (2004). PKC-alfa reglează contractilitatea cardiacă și înclinația către insuficiență cardiacă. Nat Med, 10, 248.

Shigekawa, M., Katanosaka, Y. și Wakabayashi, S. (2007). Reglarea schimbătorului Na+/Ca2+ cardiac de către calcineurină și protein kinaza C. Ann NY Acad Sci, 1099, 53.

Pan, J., Singh, US, Takahashi, T., şi colab. (2005). PKC mediază hipertrofia cardiacă indusă de întindere ciclică prin GTPazele familiei Rho și protein kinazele activate de mitogen în cardiomiocite. J Cell Physiol, 202, 536.

Flesch, M., Margulies, KB, Mochmann, HC, şi colab. (2001). Reglarea diferențială a protein kinazelor activate de mitogeni în inima umană defectă ca răspuns la descărcarea mecanică. Circulație, 104, 2273.

Young, ME, Guthrie, PH, Razeghi, P., et al. (2002). Deteriorarea oxidării acizilor grași cu lanț lung și disfuncție contractilă la inima obeză de șobolan Zucker. Diabet, 51, 2587.

Zhou, YT, Grayburn, P., Karim, A., et al. (2000). Boala cardiacă lipotoxică la șobolani obezi: implicații pentru obezitatea umană. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 1784.

Liu, GX, Hanley, PJ, Ray, J. și Daut, J. (2001). Esterii acil-coenzimei A cu lanț lung și acizii grași leagă direct metabolismul de canalele K(ATP) din inimă. Circ Res, 88, 918.

Finck, BN, Han, X., Courtois, M., și colab. (2003). Un rol critic pentru lipotoxicitatea mediată de PPAR alfa în patogeneza cardiomiopatiei diabetice: modularea prin conținutul de grăsimi din dietă. Proc Natl Acad Sci USA, 100, 1226.

Barouch, LA, Berkowitz, DE, Harrison, RW, şi colab. (2003). Întreruperea semnalizării leptinei contribuie la hipertrofia cardiacă independent de greutatea corporală la șoareci. Circulație, 108, 754.

Frustaci, A., Kajstura, J., Chimenti, C., et al. (2000). Moartea celulelor miocardice în diabetul uman. Circ Res, 87, 1123.

Kuethe, F., Sigusch, HH, Bornstein, SR, și colab. (2007). Apoptoza la pacienții cu cardiomiopatie dilatată și diabet: o caracteristică a cardiomiopatiei diabetice? Horm Metab Res, 39, 672.

Ilercil, A., Devereux, RB, Roman, MJ, et al. (2002). Asocieri ale nivelurilor de insulină cu structura și funcția ventriculului stâng la indienii americani: studiul inimii puternice. Diabet, 51, 1543.

Iacobellis, G., Ribaudo, MC, Zappaterreno, A., et al. (2003). Relația dintre sensibilitatea la insulină şi masa ventriculară stângă în obezitatea necomplicată. Obes Res, 11, 518.

Morisco, C., Condorelli, G., Trimarco, V., et al. (2005). Akt mediază dialogul între receptorii beta-adrenergici și de insulină din cardiomiocitele neonatale. Circ Res, 96, 180.

Wang, CC, Goalstone, ML și Draznin, B. (2004). Mecanismele moleculare ale rezistenței la insulină care influențează biologia cardiovasculară. Diabet, 53, 2735.

Poirier, P., Bogaty, P., Philippon, F., et al. (2003). Cardiomiopatie diabetică preclinica: relația dintre disfuncția diastolică a ventriculului stâng și neuropatia autonomă cardiacă la bărbații cu diabet zaharat de tip 2 necomplicat, bine controlat. Metabolism, 52, 1056.

Cheung, N., Wang, JJ, Rogers, SL, et al. (2008). Retinopatie diabetică și risc de insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 51, 1573.

Galderisi, M. (2006). Disfuncția diastolică și cardiomiopatia diabetică: evaluare prin ecocardiografie Doppler. J Am Coll Cardiol, 48, 1548.

Brooks, BA, Franjic, B., Ban, CR, et al. (2008). Disfuncție diastolică și anomalii ale microcirculației în diabetul de tip 2. Diabetes Obes Metab, 10, 739-46.

Hansen, PS, Clarke, RJ, Buhagiar, KA, et al. (2007). Diabetul indus de aloxan reduce funcția pompei Na+-K+ sarcolemal în miocitele ventriculare de iepure. Am J Physiol Cell Physiol, 292, C1070.

Aasum, E., Hafstad, AD, Severson, DL, et al. (2003). Modificări dependente de vârstă în metabolism, funcție contractilă și sensibilitate ischemică la inimile de la șoareci db/db. Diabet, 52, 434.

Conti, M., Renaud, IM, Poirier, B., et al. (2004). Niveluri ridicate de apărare antioxidantă miocardică la șobolanii obezi Zucker, nediabetici, normotensivi. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 286, R793.

Lacombe, VA, Viatchenko-Karpinski, S., Terentyev, D. și colab. (2007). Mecanisme de manipulare afectată a calciului care stau la baza disfuncției diastolice subclinice în diabet. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 293, R1787.

Hattori, Y., Matsuda, N., Kimura, J., et al. (2000). Diminuarea funcției și expresiei schimbătorului Na+-Ca2+ cardiac la șobolani diabetici: implicație în supraîncărcarea cu Ca2+. J Physiol, 527 (pt 1), 85.

Joffe, II, Travers, KE, Perreault-Micale, CL, et al. (1999). Funcție cardiacă anormală la șobolanul diabetic non-insulino-dependent indus de streptozotocină: evaluarea neinvazivă cu ecocardiografie Doppler și contribuția căii oxidului nitric. J Am Coll Cardiol, 34, 2111.

Kralik, PM, Ye, G., Metreveli, NS, et al. (2005). Disfuncția cardiomiocitelor la modelele de diabet de tip 1 și tip 2. Cardiovasc Toxicol, 5, 285.

Belke, DD, Swanson, EA și Dillmann, WH (2004). Scăderea activității reticulului sarcoplasmatic și a contractilității în inima șoarecelui diabetic db/db. Diabet, 53, 3201.

Vasanji, Z., Cantor, EJF, Juric, D., et al. (2006). Modificările performanței contractile cardiace și ale funcției reticulului sarcoplasmatic la șobolanii hrăniți cu zaharoză sunt asociate cu rezistența la insulină. Am J Physiol Cell Physiol, 291, C772.

Trost, SU, Belke, DD, Bluhm, WF și colab. (2002). Supraexprimarea reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza îmbunătățește contractilitatea miocardică în cardiomiopatia diabetică. Diabet, 51, 1166.

Mulieri, LA, Leavitt, BJ, Hasenfuss, G., et al. (1992). Dependența de frecvență de contracție a contracțiilor și a tensiunii diastolice în cardiomiopatia dilatativă umană (relația tensiune-frecvență în cardiomiopatie). Basic Res Cardiol, 87(suppl 1), 199.

Mulieri, LA, Hasenfuss, G., Leavitt, B., et al. (1992). Alterarea relației forță-frecvență miocardică în insuficiența cardiacă umană. Circulație, 85, 1743.

Noguchi, T., Camp, P., Jr., Alix, SL, et al. (2003). Miozina din ventriculii umani care se defectează și nu prezintă proprietăți contractile similare. J Mol Cell Cardiol, 35, 91.

LeWinter, MM, & VanBuren, P. (2005). Proteinele sarcomice în miocardul hipertrofiat și eșuat: o prezentare generală. Insuficiență cardiacă Rev, 10, 173.

Rundell, VLM, Geenen, DL, Buttrick, PM și colab. (2004). Costul scăzut al tensiunii cardiace în diabetul experimental se datorează modificării expresiei izoformei lanțului greu al miozinei. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 287, H408.

Malhotra, A., Reich, D., Reich, D., et al. (1997). Diabetul experimental este asociat cu activarea funcțională a proteinei kinazei C epsilon și cu fosforilarea troponinei I în inimă, care sunt prevenite de blocarea receptorului de angiotensină II. Circ Res, 81, 1027.

Jweied, EE, McKinney, RD, Walker, LA, et al. (2005). Funcția miofilamentului cardiac deprimat în diabetul zaharat uman. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 289, H2478.

Fukagawa, NK, Palmer, BM, Barnes, WD și colab. (2005). Cinetica acto-miozină încrucișată la oamenii cu boală coronariană: influența sexului și a diabetului zaharat. J Mol Cell Cardiol, 39, 743.

Rao, VU, & Spinale, FG (1999). Controlul remodelării matricei miocardice: implicații pentru insuficiența cardiacă. Cardiol Rev, 7, 136.

Asbun, J. și Villareal, FJ (2006). Patogenia fibrozei miocardice în cadrul cardiomiopatiei diabetice. J Am Coll Cardiol, 47, 693.

Factor, SM, Minase, T., & Sonnenblick, EH (1980). Caracteristicile clinice și morfologice ale cardiomiopatiei hipertensive-diabetice umane. Am Heart J, 99, 446.

van Hoeven, KH și Factor, SM (1990). O comparație a spectrului patologic al bolilor cardiace hipertensive, diabetice și hipertensive-diabetice. Circulație, 82, 848.

Szczepaniak, LS, Victor, RG, Orci, L., et al. (2007). Uitat, dar nu dispărut: redescoperirea inimii grase, cea mai frecventă boală nerecunoscută din America. Circ Res, 101, 759.

Piccini, JP, Klein, L., Gheorghiade, M., et al. (2004). Noi perspective asupra insuficienței cardiace diastolice: rolul diabetului zaharat. Am J Med, 116 (supliment 5A), 64S.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată. N Engl J Med, 355, 251.

Diamant, M., Lamb, HJ, Groeneveld, Y., et al. (2003). Disfuncția diastolică este asociată cu metabolismul miocardic alterat la pacienții asimptomatici normotensivi cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat. J Am Coll Cardiol, 42, 328.

Kosmala, W., Kucharski, W., Przewlocka-Kosmala, M., şi colab. (2004). Comparaţia funcţiei ventriculare stângi prin imagistica Doppler tisulară la pacienţii cu diabet zaharat fără hipertensiune arterială sistemică versus diabet zaharat cu hipertensiune arterială sistemică. Am J Cardiol, 94, 395.

Di Bonito, P., Moio, N., Cavuto, L., et al. (2005). Detectarea precoce a cardiomiopatiei diabetice: utilitatea imagistică Doppler tisulară. Diabet Med, 22, 1720.

Bertoni, AG, Goff, DC, Jr., D'Agostino, RB, Jr., și colab. (2006). Cardiomiopatie diabetică și boli cardiovasculare subclinice: studiul multietnic al aterosclerozei (MESA). Diabetes Care, 29, 588.

Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (2005). Actualizarea ghidului ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult. Tiraj, 112, e154.

Shekelle, PG, Rich, MW, Morton, SC, și colab. (2003). Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a beta-blocantelor în gestionarea disfuncției sistolice ventriculare stângi în funcție de rasă, sex și starea diabetică: o meta-analiză a studiilor clinice majore. J Am Coll Cardiol, 41, 1529.

Masoudi, FA, Rathore, SS, Wang, Y., et al. (2004). Modele naționale de utilizare și eficacitate a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții în vârstă cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng. Circulație, 110, 724.

Packer, M., Coats, AJ, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supraviețuirii în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, Cody, R., și colab. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. N Engl J Med, 341, 709.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. (1998). Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicațiilor la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). Lancet, 352, 854.

Nathan, DM, Cleary, PA, Backlund, JY și colab. (2005). Tratament intensiv diabet zaharat și boli cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 1. N Engl J Med, 353, 2643.

Grupul de colaborare ADVANCE. (2008). Controlul intens al glicemiei și rezultatele vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med, 358, 2560.

Grupul de studiu Acțiunea pentru controlul riscului cardiovascular în diabet. (2008). Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2. N Engl J Med, 358, 2545.

Eshaghian, S., Horwich, TB și Fonarow, GC (2006). O relație inversă neașteptată între nivelurile de HbA1c și mortalitate la pacienții cu diabet zaharat și insuficiență cardiacă sistolică avansată. Am Heart J, 151, 91.

Nichols, GA, Koro, CE, Gullion, CM, et al. (2005). Incidența insuficienței cardiace congestive asociată cu terapiile antidiabetice. Diabetes Metab Res Rev, 21, 51.

Smooke, S., Horwich, TB și Fonarow, GC (2005). Diabetul tratat cu insulină este asociat cu o creștere marcată a mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Am Heart J, 149, 168.

McGuire, DK și Inzucchi, SE (2008). Noi medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Partea I. Tiazolidinedione și implicațiile lor cardiovasculare în evoluție. Circulație, 117, 440.

Inzucchi, SE și McGuire, DK (2008). Noi medicamente pentru tratamentul diabetului zaharat. Partea a II-a. Terapia pe bază de incretină și nu numai. Circulație, 117, 574.

Masoudi, FA, Inzucchi, SE, Wang, Y., et al. (2005). Tiazolidinedione, metformină și rezultate la pacienții vârstnici cu diabet și insuficiență cardiacă. Circulație, 111, 583.

Takano, H. și Komuro, I. (2002). Rolurile receptorului activat de proliferatorul peroxizomului y în bolile cardiovasculare. J Complicații ale diabetului, 16, 108.

Sharma, AM și Staels, B. (2007). Receptorul y activat de proliferator de peroxizomi și țesutul adipos - înțelegerea modificărilor legate de obezitate în reglarea metabolismului lipidelor și glucozei. Clin Endocrinol Metab, 92, 386.

Ghazzi, MN, Perez, JE, Antonucci, TK, et al. (1997). Beneficiile cardiace și glicemice ale tratamentului cu troglitazonă în NIDDM. Grupul de studiu cu troglitazonă. Diabet, 46, 433.

St John Sutton, M., Rendell, M., și colab. (2002). O comparație a efectelor rosiglitazonei și gliburidei asupra funcției cardiovasculare și controlului glicemic la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Diabetes Care, 25, 2058.

Tsuji, T., Mizushige, K., Noma, T., et al. (2001). Pioglitazona îmbunătățește funcția diastolică a ventriculului stâng și scade acumularea de colagen în stadiul prediabetic al unui șobolan diabetic de tip II. J Cardiovasc Pharmacol, 38, 868.

Dormandy, JA, Charbonnel, B., Eckland, DJ și colab. (2005). Prevenirea secundară a evenimentelor macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în studiul proactiv (trial clinic prospectiv cu pioglitazonă în evenimente macrovasculare): un studiu controlat randomizat. Lancet, 366, 1279.

Nissen, SE și Wolski, K. (2007). Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic și deces din cauze cardiovasculare. N Engl J Med, 356, 2457.

Nesto, RW, Bell, D., Bonow, RO, et al. (2003). Utilizarea tiazolidindionei, retenția de lichide și insuficiența cardiacă congestivă: o declarație de consens din partea Asociației Americane a Inimii și a Asociației Americane de Diabet. Circulație, 108, 2941.

Nikolaidis, LA, Elahi, D., Hentosz, T., et al. (2004). Peptida-1 recombinantă asemănătoare glucagonului crește absorbția miocardică a glucozei și îmbunătățește performanța ventriculară stângă la câinii conștienți cu cardiomiopatie dilatată indusă de stimulare. Circulație, 110, 955.

Nikolaidis, LA, Mankad, S., Sokos, GG, et al. (2004). Efectele peptidei-1 asemănătoare glucagonului la pacienții cu infarct miocardic acut și disfuncție ventriculară stângă după reperfuzie cu succes. Circulație, 109, 962.

Sokos, GG, Nikolaidis, LA, Mankad, S., et al. (2006). Perfuzia cu peptidă asemănătoare glucagonului-1 îmbunătățește fracția de ejecție a ventriculului stâng și starea funcțională la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Card Fail, 12, 694.

Chiasson, JL, Josse, RG, Gomis, R., et al. (2002). Acarboză pentru prevenirea diabetului zaharat de tip 2: studiul randomizat STOP-NIDDM. Lancet, 359, 2072.

Mayer-Davis, EJ (2008). Diabetul de tip 2 la tineri: epidemiologie și cercetări actuale pentru prevenire și tratament. J Am Diet Assoc, 108(4 suppl. 1), S45.

CAPITOLUL 27

Insuficiența cardiacă ca o consecință a cardiomiopatiei genetice

Jeffrey A. Towbin și John Lynn Jefferies

Cardiomiopatiile sunt cauze majore de morbiditate și mortalitate și, în ultimii 20 de ani, au fost raportate îmbunătățiri limitate ale rezultatului.1 Cu toate acestea, a avut loc o îmbunătățire a înțelegerii formelor majore de cardiomiopatie de-a lungul timpului, în mare parte datorită progreselor în genetică și genomică. înțelegerea bolilor musculare cardiace. În plus, înțelegerea îmbunătățită dobândită în boala mușchiului cardiac a condus la înțelegerea asemănărilor și diferențelor dintre troponinele cardiace și cardiace T, I și C (cTnT, cTnI, cTnC). În plus, miofibrilele conțin un al treilea filament format din proteina filamentoasă gigantică, titina, care se extinde de la discul Z până la linia M și acționează ca un șablon molecular pentru structura sarcomerului. Discul Z de la marginile sarcomerului este format dintr-o rețea de proteine interdigitante care mențin organizarea miofilamentului prin reticularea titinei antiparalele și a filamentelor subțiri de la sarcomere

adiacente (Figura 27-2). Alte proteine din discul Z includ a-actinină, nebuleta, telethonin/T-cap, capZ, MLP, miopalladină, miotilină, Cypher/Z-band spliced alternatively PDZ-motif protein (ZASP), filamin și FATZ.0-8

În cele din urmă, citoscheletul extrasarcomeric, o rețea complexă de proteine care leagă sarcomerul cu sarcolema și matricea extracelulară (ECM), oferă suport structural pentru structurile subcelulare și transmite semnale mecanice și chimice în interiorul și între celule. Citoscheletul extrasarcomeric are componente intermiofibrilare și subsarcolemale, cu citoscheletul intermiofibrilar compus din filamente intermediare (IF), microfilamente și microtubuli.9,10 IF-urile Desmin formează o schelă tridimensională în citoscheletul extrasarcomeric, permițând conexiunile longitudinale Z adiacente cu filamentele desmin. Z-discurile și conexiunile laterale la costameri subsarcolemali.10 Microfilamentele compuse din actină nonsarcomeric (în principal y-actină) formează, de asemenea, rețele complexe care leagă sarcomerul (prin a-actinină) de diferite componente ale costamerilor. Costamerele sunt domenii subsarcolemale situate într-un model periodic, asemănător grilei, flancând discurile Z și suprapunând benzile I de-a lungul părții citoplasmatice a sarcolemei. Acești costameri sunt locuri de interconectare între diverse rețele citoscheletice care leagă sarcomerul și sarcolema și se crede că funcționează ca locuri de ancorare pentru stabilizarea sarcolemei și pentru integrarea căilor implicate în transducția forței mecanice. Costamerele conțin trei componente principale: complexul de tip de adeziune focală, complexul pe bază de spectrină și complexul proteic asociat distrofină/distrofină (DAPC).11,12 Complexul de tip adeziune focală, constând din citoplasmă

CH 27

uuu

Plakofilina

Desmoplakin

Adenovirus

SCN5A

Cadherin

SCNB1

Laminină

Integ rin

ICa de tip L^*

K1ADR

Distroglican

Caveolin

Distrobrevin

Filamină

Distrofina

Canale ionice

Coxsackievirus și adenovirus Raceptor

Cârlionţat

Proteinele G din membrană integrală

Sintrofina

Placoglobină

Plakofilin Sintrofină

Desmogleine

Desmocolinele

a-Catenin

* ^-Catenin

Plectină

Filamină

eu,

Titin

troponina C

troponina T

Ankyrin

Actină

Spectrină

Vinculin

MLP

Actină

Nebulette

troponina I

Miopaladin

Linia Z

Desmin

I Band

Emerin

Nuclear Intern

Lamin A/C

Membrană nucleară exterioară

Titin

Miofibrila

Membrană

Actinina

FIGURA 27-2 Arhitectura Z-disk. Discul Z al sarcomerului este format din proteine multiple care interacționează care ancorează sarcomerul. (Raportat cu permisiunea de la Clark KA, McElhinny AS, Beckerle MC, et al. Striated muscle cytoarchitecture: an intricate web of form and function. Annu Rev Cell Dev Biol 2002;18:637-706.)

eu | Proteine care leagă actina | | Proteine din domeniul LIM

| | Molecule de semnalizare

| | Proteine noi

proteinele (adică vinculină, talină, tensină, paxilină, zixină), se conectează cu filamentele de actină citoscheletică și cu proteinele transmembranare a-, p-distroglican; a-, p-, y-, S-sarcoglicani; distrobrevin; și sintrofină. Mai multe proteine asociate actinei sunt localizate la locurile de atașare a filamentelor de actină citoscheletice cu complexe costamerice, inclusiv a-actinina și proteina LIM musculară, MLP. Capătul C-terminal al distrofinei leagă p-distroglicanul (vezi Figura 27-1), care la rândul său interacționează cu a-distroglicanul pentru a se lega de ECM (prin a-2-laminină). Capătul N-terminal al distrofinei interacționează cu actina. De asemenea, canalele de sodiu dependente de tensiune se colocaliză cu distrofina, p-spectrina, anchirina și sintrofinele, în timp ce canalele de potasiu interacționează cu discul Z sarcomeric și discurile intercalate.13-14 Deoarece aritmiile și bolile sistemului de conducere sunt frecvente la copii și adulți cu DCM, acest lucru ar putea juca un rol important. Prin urmare, întreruperea legăturilor de la sarcolemă la ECM la capătul C-terminal al distrofinei și a celor către sarcomer și nucleu prin interacțiunile distrofinei N-terminale ar putea duce la o întrerupere „efect domino” a funcției sistolice și dezvoltarea aritmiilor.

CARDIOMIOPATIE DILATATĂ

Cardiomiopatia dilatată (DCM) este cea mai frecventă formă de cardiomiopatie (vezi și capitolul 24). Se caracterizează în primul rând prin dilatarea ventriculului stâng (LV) și disfuncția sistolice (Figura 27-3) cu disfuncție asociată ventriculului drept (VD) și anomalii diastolice. La copii, incidența anuală a DCM este de 0,57 cazuri la 100.000 pe an, în ansamblu, dar este mai mare la băieți decât la fete (0,66 vs. 0,47 cazuri la 100.000; P <

0,001), la negri decât la albi (0,98 vs. 0,46 cazuri la 100.000; < 0,46 cazuri la 100.000; an) decât la copii (4,40 vs. 0,34 cazuri la 100.000; P < .001). Se crede că majoritatea copiilor (66%) au boală idiopatică.15 Rata mortalității în Statele Unite din cauza cardiomiopatiei este mai mare de 10.000 de decese pe an, DCM fiind principalul contributor.1 Costul total al îngrijirii sănătății în Statele Unite axate pe cardiomiopatii este de miliarde de dolari și s-a obținut doar un succes limitat. Pentru a obține îngrijire și rezultate îmbunătățite la copii și adulți, s-a căutat înțelegerea cauzelor acestor tulburări.

Cardiomiopatia dilatată a devenit o țintă populară a cercetării în ultimii 10 până la 15 ani, cu mai multe gene identificate în acea perioadă de timp. Aceste gene par să codifice două subgrupe majore de proteine, proteine citoscheletice și sarcomere.2 Proteinele citoscheletice identificate până în prezent includ distrofină, desmină, lamină A/C, 8-sarcoglican, p-sarcoglican și metavinculin. În cazul genelor care codifică sarcomer, aceleași gene identificate pentru HCM par a fi vinovate și includ lanțul greu de p-miozină, proteina C de legare a miozinei, actina, a-tropomiozina și troponina cardiacă TA. De asemenea, au fost raportate fosfolamban și G4.5/Tafazzin. O altă formă de DCM, miocardita virală a bolii dobândite, are aceleași caracteristici clinice ca și DCM, inclusiv insuficiența cardiacă, aritmiile și blocul de conducere. Există dovezi care sugerează că miocardita virală și DCM (genetică) au mecanisme similare de boală bazate pe proteinele vizate.

Genetica clinică a miocardiopatiei dilatate

Inițial, s-a crezut că cardiomiopatia dilatată este moștenită într-un procent mic de cazuri, până când Michels și colab. au arătat că aproximativ 20% dintre probands aveau membri ai familiei cu dovezi ecocardiografice de DCM atunci când s-a efectuat screening-ul familial. transmitere; Moștenirea legată de X, autosomal recesiv și mitocondrială este mai puțin frecventă.2

Genetica moleculară a cardiomiopatiei dilatate

În ultimul deceniu, s-au înregistrat progrese în înțelegerea cauzei genetice a FDCM (Tabelul 27-1). S-au făcut progrese inițiale studiind familiile cu forme X-linked de

DCM, cu formele autosomale dominante ale DCM care au început să se dezlege în ultimii ani. În cazul formelor X-linked ale DCM, au fost bine caracterizate două tulburări, cardiomiopatia X-linked (XLCM), care se prezintă la adolescență și adulții tineri și sindromul Barth, care este cel mai frecvent identificat în copilărie17,18.

CARDIOMIOPATII X-LEGATE

Cardiomiopatie dilatată legată de X (XLCM)

Descris pentru prima dată în 1987 de Berko și Swift ca DCM care apare la bărbați în anii adolescenței și începutul anilor 20, cu progresie rapidă de la ICC la deces din cauza tahicardiei ventriculare.

422 fibrilație ventriculară (VT/VF) sau transplant, acești pacienți se disting prin creșterea creatinkinazei serice

Izoformele musculare I (CK-MM).17 Femeile purtătoare tind să dezvolte DCM uşoară până la moderată în decada a cincea şi boala este lent progresivă. Towbin și colab. au fost primii care au identificat gena care provoacă boala şi au caracterizat defectul funcţional.19 CH 27 În acest raport, gena distrofinei s-a dovedit a fi responsabilă pentru anomaliile clinice și analiza proteinelor prin imuno-blotting a demonstrat reducerea severă sau absența proteinei distrofinei în inima acestor pacienți. Aceste constatări au fost confirmate ulterior de Muntoni și colab., când a fost identificată o mutație în promotorul muscular și exonul 1 al distrofinei într-o altă familie cu XLCM.20 Ulterior, au fost identificate multiple mutații în distrofină la pacienții cu XLCM.

Distrofina este o proteină citoscheletică care oferă suport structural miocitelor prin crearea unei rețele asemănătoare sarcolemei. În plus, distrofina joacă un rol major în legarea aparatului contractil sarcomeric de sarcolemă și matricea extracelulară.21-22 În plus, distrofina este implicată în semnalizarea celulelor, în special prin interacțiunile sale cu oxid nitric sintaza. Gena distrofinei este responsabilă și de distrofia musculară Duchenne și Becker (DMD/DMO) atunci când este mutată.23 Aceste miopatii scheletice apar devreme în viață (DMD este diagnosticată înainte de vârsta de 12 ani, în timp ce DMO este observată la bărbați adolescenți cu vârsta peste 16 ani) și marea majoritate a pacienților dezvoltă DCM înainte de vârsta de 20 de ani. La majoritatea pacienților, CK-MM este crescut similar cu cel observat în XLCM; în plus, purtătoarele de sex feminin manifestă dezvoltă boală târziu în viață, similar cu XLCM. Mai mult, analiza imunohistochimică demonstrează niveluri reduse (sau absența) de distrofină, similară cu cea observată în inimile pacienților cu XLCM.

Modelele murine ale deficitului de distrofină demonstrează anomalii ale fiziologiei musculare bazate pe anomalii ale suportului structural al membranei.24 În plus față de disfuncția distrofinei, mutațiile distrofinei afectează secundar proteinele care interacționează cu distrofina. La capătul aminoterminal (N-terminal), distrofina se leagă de proteina sarcomică actina, un membru al filamentului subțire al aparatului contractil. La capătul carboxi-terminal (C-terminal), distrofina interacționează cu a-distroglicanul, o proteină legată de membrană asociată cu distrofinei, care este implicată în funcția complexului proteic asociat distrofinei (DAPC), care include p-distroglican, subcomplexul sarcoglican (a-, p-, Y-, 8-, și sin-trophin-glican, și e-sarcoglican și etropin-istrofina). (vezi Figura 27-1).25 La rândul său, acest complex interacționează cu a2-laminina și matricea extracelulară.26 La fel ca și distrofina, mutațiile acestor gene duc la distrofii musculare cu sau fără cardiomiopatie, susținând afirmația că acest grup de proteine este important pentru funcționarea normală a miocitelor inimii și scheletice apar atât în cazurile de stres muscular, cât și mecanic în stresul muscular. disfuncția dependentă de vârstă a acestor mușchi.24 Informațiile obținute din studiile privind XLCM, DMD și BMD, ne-au condus la ipoteza că DCM este o boală a citoscheletului/sarcolemei, care afectează sarcomerul, o „cale comună finală” a DCM.27,28 Am sugerat și un rol în mutațiile malidiopatice DCM. Acest lucru este susținut atunci când am arătat că 3 din 22 de băieți cu DCM aveau mutații de

distrofină și toți s-au dovedit ulterior a avea CK-MM crescut, de asemenea.29 În plus, opt familii cu DCM și posibilă moștenire legată de X au fost, de asemenea, testate, iar în trei din opt familii au fost observate mutații de distrofină. Din nou, CK-MM a fost crescută la toți subiecții purtători de mutații.30

Sindromul Barth

Descrisă inițial ca miopatie cardioscheletică legată de X cu mitocondrii și neutropenie anormale de către Neustein și colab. și Barth și colab., această tulburare se prezintă de obicei la sugarii de sex masculin ca ICC asociată cu neutropenie (ciclică) și acidurie 3-metilglutaconică.31-32 Disfuncția mitocondrială și transportul electrochimic nu este analizat biochimic. Recent, au fost observate anomalii ale cardiolipinei.33 Ecocardiografic, acești sugari au de obicei disfuncție VS cu dilatare VS, fibroelastoză endocardică sau un ventricul stâng hipertrofic dilatat. În unele cazuri, acești sugari cedează din cauza ICC/moarte subită TV/FV sau sepsis din cauza disfuncției leucocitelor. Majoritatea acestor copii supraviețuiesc copilăriei și se descurcă bine din punct de vedere clinic, deși DCM persistă de obicei. În unele cazuri, s-a efectuat transplantul cardiac. Evaluarea histopatologică demonstrează de obicei caracteristicile DCM, deși fibroelastoza endocardică poate fi proeminentă, iar mitocondriile sunt anormale ca formă și abundență.

Baza genetică a sindromului Barth a fost descrisă pentru prima dată de Bione și colab., care au clonat gena care provoacă boala, G4.5.34 Această genă codifică o nouă proteină numită tafazzin, al cărei produs genic este o aciltransferază și are ca rezultat anomalii cardiolipine. fibroelastoză (EFE), sau LVNC.2,35

Cardiomiopatie dilatată autosomal dominantă

Cea mai comună formă de DCM moștenită este forma autosomal dominantă de boală.3 Acești pacienți se prezintă ca DCM „pur” clasic sau DCM asociat cu boala sistemului de conducere (CDDC). În acest din urmă caz, pacienții prezintă, de obicei, în a treia decadă de viață, o boală ușoară a sistemului de conducere, care poate evolua spre blocarea cardiacă completă de-a lungul deceniilor. DCM se prezintă de obicei târziu în curs, dar este disproporționat cu gradul de boală a sistemului de conducere.36 Constatările ecocardiografice și histologice în ambele subgrupe sunt clasice pentru DCM, deși sistemul de conducere poate fi fibrotic la pacienții cu CDDC. În ambele grupuri de pacienți cu DCM, VT, VF și TdP apar și pot duce la moarte subită.

Există eterogenitate genetică pentru DCM autozomal dominant, cu mai mult de 15 loci mapați pentru DCM pur și cinci loci pentru CDDC. În cazul DCM pur, 10 gene au fost identificate până în prezent, inclusiv trei de către grupul nostru (8-sarcoglican, a-actinină-2, ZASP) și actină, desmină, troponină T, lanț greu de p-miozină, titin, metavinculină, proteina C care leagă miozină, a-tropomiozină, proteina LIM musculară (MLP), proteina LIM musculară (MLP), și foscolana p-sarcombană (p-miozină). 27-1).2,37-39

Majoritatea genelor identificate până în prezent codifică proteine fie citoscheletice, fie sarcomice. În cazul proteinelor citoscheletice (desmin, 8-sarcoglican, metavinculină, MLP),

se consideră că defectele de transmitere a forței au ca rezultat fenotipul DCM, în timp ce defectele de generare a forței s-au speculat că cauzează DCM indus de proteina sarcomerică.27

Actina cardiacă este o proteină sarcomică care este un membru al filamentului subțire sarcomeric care interacționează cu tropomiozina și complexul de troponină. După cum sa menționat anterior, actina joacă un rol semnificativ în legarea sarcomerului de sarcolemă prin legarea sa la capătul N-terminal al distrofinei, iar mutațiile în actină, care au dus la DCM, așa cum este descris de Olson și colab., par a fi direct implicate în legarea distrofinei. În plus, actina interacționează în sarcomer cu TnT și p-MHc, alte două gene rezultând fie DCM, fie HCM, în funcție de poziția mutației.41 În cazul TnT și p-MHC, anomaliile de generare a forței au fost speculate ca mecanism responsabil.

Desminul este o proteină citoscheletică care formează filamente intermediare specifice mușchiului.10 Această subunitate de 53 kDa specifică mușchilor din filamentele intermediare clasa III formează conexiuni între membranele nucleare și plasmatice ale mușchiului cardiac, scheletic și neted. Desminul se găsește la liniile Z și discurile intercalate ale mușchilor și rolul său în mușchi

funcția pare să implice atașarea sau stabilizarea sarcomerului. Mutațiile acestei gene par să cauzeze anomalii ale transmisiei de forță și semnal similare cu cea care se crede că apare în cazul mutațiilor actinei.42

O altă genă care provoacă DCM, 8-sarcoglican, este un membru al subcomplexului de sarcoglican al DAPC.37 Această genă codifică o proteină implicată în stabilizarea sarcolemei miocitelor și în transducția semnalului. Mutațiile identificate în cazuri familiale și sporadice au dus la reducerea proteinei din miocard. În absența 8-sarcoglicanilor, sarcoglicanii rămași (8, (5, y, 2) nu se pot asambla în mod corespunzător în reticulul endoplasmatic.43 Modelele de șoarece cu deficiență de 8-sarcoglicani demonstrează cardiomiopatie dilatată, hipertrofică, fragilitate sarcolemală și tulburări care duc la vascularizație, musculatura netedă spas-vasculară4, spam coronar44. Alte mutații umane ale 8-sarcoglicanului provoacă o formă de distrofie musculară autosomal recesivă a centurii membrelor (LGMD2F), care este rareori asociată cu boli de inimă.

Gena finală care codifică proteina citoscheletică, metavinculina, codifică vinculina și metavinculina sa variantă de îmbinare. Vinculina este exprimată omniprezent, iar metavinculina este coexprimată cu vinculina în inimă, scheletice și mușchi netezi, acest complex proteic fiind localizat în costamerii subsarcolemali în inimă, unde sunt localizați în costamerii subsarcolemali din inimă, unde interacționează cu a-actinină, talin și y-actina pentru a forma o rețea de microfilamentos și rețeaua sarcolemală. În plus, aceste proteine sunt prezente în joncțiunile aderente ale discurilor intercalate și participă la adeziunea celulă-celulă. S-a demonstrat că mutațiile în metavinculină perturbă discurile intercalate și modifică reticulare filamentului de actină.45-40.

Mutațiile sarcomerului pot produce cardiomiopatie hipertrofică sau cardiomiopatie dilatativă. În acest ultim caz, se crede că anomaliile în generarea sau transmiterea forței contribuie la dezvoltarea acestui fenotip.41 În plus față de mutațiile în actina proteinei filamentului subțire, s-a dovedit că mutațiile din lanțul greu 5-miozină care codifică proteina din filament gros provoacă DCM cu moarte subită asociată la cel puțin un copil, iar DCM la copii mai mari și adulți perturbă această genă. interacțiunea actină-miozină și generarea de forțe sau modifică mișcarea încrucișată în timpul contracției. S-a speculat că mutațiile în troponina T cardiacă, o proteină cu filament subțire, perturbă legarea troponinei C sensibile la calciu.47 Au fost identificate, de asemenea, mutații ale fosfolambanului, care susțin și mai mult manipularea calciului ca un mecanism potențial important în dezvoltarea DCM.48-49 Interesant, Haghihi și colab. au identificat insuficiența cardiacă homozigotă și heterozigotă, în timp ce mutațiile cardiopatice heterozigote și heterozigote cauzează. a avut hipertrofie cardiacă.49 Se crede că mutația recesivă a troponinei I afectează interacțiunea cu troponina T, în timp ce mutațiile a-tropomiozinei au fost de asemenea identificate și s-au prezis că vor modifica încărcătura de suprafață a proteinei, ducând la interacțiunea afectată cu actina.50

O zonă recentă de interes pentru evaluarea la nivel molecular este discul Z.51 Knoll și colab. au identificat mutații în proteina LIM musculară (MLP) și au demonstrat că acest lucru duce la defecte în interacțiunea cu telethonina.52 Folosind modele de șoarece, au demonstrat, de asemenea, că MLP acționează ca un senzor de întindere și că MLP mutant provoacă defecte în această activitate. Mai recent, au fost descrise mutații în MLP în familii și cazuri sporadice și, în plus, au fost identificate anomalii în sistemul tubulilor T și arhitectura discului Z prin microscopie electronică, care se corelează cu histopatologia observată la șoarecii MLP-knockout53. Filamentele de actină de reticulare și împărtășesc un domeniu comun de legare a actinei cu distrofina, au fost identificate, de asemenea, în DCM familial, care întrerupe legarea acestuia la MLP.3 Vatta și colab. au identificat mutații în proteina PDZ-motiv ZASP, omologul uman al genei cypher de șoarece, care atunci când mutațiile multiple au fost identificate în această familie DCM55 au fost identificate la mutații multiple în banda Z. și cazuri sporadice de DCM și cu necompactare VS. Această proteină, care interacționează cu a-actinina-2, perturbă citoscheletul de actină atunci când este mutată. O altă genă, titina, care codifică titina gigantică din proteina sarcomică citoscheletică, care contribuie la menținerea organizării sarcomerului și a elasticității miofibrilare, interacționează cu aceste proteine în zona de tranziție disc Z/banda I.50 Mutații au fost identificate și în DCM familial.57

După cum se vede în DCM autozomal dominant pur, heterogenitate genetică există și pentru CDDC. Până în prezent, genele CDDC au fost mapate la cromozomii 1p1-1q1, 2q14-21, 3p25-22 și 0q23. Singura genă identificată până acum a fost raportată a fi lamina A/C de pe cromozomul 1q21, care codifică o proteină a filamentului intermediar al anvelopei nucleare.58,59.

Lamin A/C

Laminele sunt localizate în lamina nucleară de pe partea nucleoplasmatică a membranei nucleare interioare, iar laminele A și C sunt exprimate în inimă și mușchi scheletici. distrofia

musculară autosomal dominantă a centurii membrelor (LGMD1B), care este, de asemenea, asociată cu boala sistemului de conducere.03 Au fost identificate multiple mutații la pacienții cu DCM și boală a sistemului de conducere care, în unele cazuri, aveau CK ușor crescut. Acest defect genic pare a fi relativ comun la pacienții cu CDDC. Se determină mecanismul (mecanismele) responsabil(e) de dezvoltarea DCM și a anomaliilor sistemului de conducere și a miopatiei scheletice.04 Înțelegerea poate fi ajutată prin înțelegerea modului în care alte gene care codifică proteine care interacționează duc la boli, cum ar fi timopoietina.05

Mușchiul este mușchi: genele cardiomiopatiei și miopatiei scheletice se suprapun

Interesant este că aproape toate genele identificate pentru DCM moștenit sunt, de asemenea, cunoscute că provoacă miopatie scheletică la oameni și/sau modele de șoarece. În cazul distrofinei, mutațiile provoacă distrofia musculară Duchenne și Becker, în timp ce mutațiile 8-sarcoglicane provoacă distrofia musculară a centurii membrelor (LGMD2F). S-a demonstrat că lamina A/C provoacă distrofie musculară Emery-Dreifuss autosomal dominantă (EDMD) și LGMD1B, în timp ce mutațiile actinei sunt asociate cu miopatia nemalină. Desmin, G4.5, a-distrobrevin, Cypher/ ZASP, MLP, a-actinină-2, titin, mutațiile 5-sarcoglicanului au, de asemenea, miopatie scheletică asociată, ceea ce sugerează că funcția cardiacă și cea a mușchilor scheletici este interdependentă și că, posibil, oboseala mușchilor scheletici observată la pacienții cu DCM nu poate fi asociată numai cu boala cardiacă și fără ICC din cauza bolii musculare primare și fără ICC. disfuncție. De asemenea, sugerează că funcția acestor mușchi are o „cale comună finală" și că atât cardiologii, cât și neurologii ar trebui să ia în considerare evaluarea ambelor seturi de mușchi.

Un sprijin suplimentar pentru acest concept vine din studiile modelelor animale. Mutațiile în 8-sarcoglican la hamsteri duc la cardiomiopatie, în timp ce mutațiile în toate genele subcomplexului sarcoglican la șoareci provoacă boli ale mușchilor scheletici și cardiaci. Mutațiile altor gene DAPC și distrofină în modelele murine demonstrează, de asemenea, în mod constant anomalii ale funcției musculare scheletice și cardiace. Arber și colab. au produs, de asemenea, un șoarece cu deficit de proteină LIM musculară (MLP), o proteină structurală care leagă citoscheletul de actină de aparatul contractil.53 Șoarecii rezultați dezvoltă DCM sever, CHF și perturbarea arhitecturii citoscheletice a miocitelor cardiace. Mutații murine în titin, cypher, a-distrobrevin, desmin,

424 și altele demonstrează boli cardiace și ale mușchilor scheletici. În cele din urmă, Badorff și colab. au arătat că DCM care se dezvoltă după miocardita virală are un mecanism similar cu formele moștenite.00 Folosind infecția cu virusul coxsackie B3 (CVB3) a șoarecilor, autorii au arătat că genomul CVB3 codifică o protează (proteaza enterovirală 2A), care influențează regiunea a treia CH 2A7. de distrofină, rezultând anomalii de transmisie a forței și DCM. În plus, Xiong și colab. au arătat că distrofina anormală crește susceptibilitatea la infecția virală și miocardita rezultată.07 Interesant, o mutație similară a distrofinei, care afectează prima regiune balama a distrofinei la pacienții cu XLCM, a fost raportată anterior de către laboratorul nostru, demonstrând un mecanism consistent de dezvoltare a DCM, anomalii ale scheletului

și sarcină sarcină. În plus, am arătat că distrofina N-terminală este redusă sau absentă în inimile pacienților cu toate formele de DCM (ischemic, dobândit, genetic, idiopatic) și că reducerea stresului mecanic prin utilizarea dispozitivelor de asistență ventriculară stângă (LVAD) are ca rezultat remodelarea inversă a distrofinei și a inimii în sine.08

CARDIOMIOPATIE HIPERTROFĂ

Cardiomiopatia hipertrofică (HCM) se caracterizează prin hipertrofie ventriculară care afectează predominant ventriculul stâng. Cel mai frecvent, fenotipul clinic include hipertrofia septală asimetrică și funcția sistolică hipercontractilă în fața disfuncției diastolice. Această inimă care apare „înțepenită" dezvoltă ocazional atrii dilatate din cauza fiziologiei restrictive. La unii pacienți, ventriculul stâng are hipertrofie concentrică. Obstrucția tractului de ieșire a ventriculului stâng (LVOTO) și aritmiile sunt constatări variabile. În timp ce insuficiența cardiacă datorată disfuncției diastolice sau unei forme „arse" în care se dezvoltă disfuncția sistolice, cea mai cunoscută caracteristică clinică a HCM este înclinația sa pentru moarte subită cardiacă.

Genetica HCM este cel mai frecvent asociată cu moștenirea autosomal dominantă și se poate descoperi că aproximativ 70% dintre subiecți au mutații în genele care codifică sarcomere. Acest lucru este tratat în detaliu în Capitolul 25. Alte forme de moștenire, cum ar fi X-linked, mitocondrial sau autosomal recesiv sunt, de asemenea, observate, cel mai frecvent în copilărie, iar cauzele diferă de forma clasică a bolii sarcomice. Unele dintre aceste alte forme de hipertrofie VS „nepotrivită" sunt descrise mai târziu.

Forme infiltrative ale cardiomiopatiei hipertrofice

O varietate de tulburări care au hipertrofie aparentă a VS și caracteristici ale cardiomiopatiei hipertrofice apar din cauza tulburărilor infiltrative. Forma clasică de boală infiltrativă din această categorie este boala Pompe, o afecțiune care se prezintă de obicei în primele săptămâni de viață.09 Mai recent, alte forme de boală infiltrativă au fost identificate cu boală cu debut mai târziu, cum ar fi boala Fabry, boala Danon și hipertrofia VS datorată mutațiilor proteinei kinazei activate de AMP (AMP-K) codificate împreună cu acești disorori PRKAG7. cauzate de anomalii mitocondriale și sindroame de dismorfism genetic, cum ar fi sindromul Noonan și sindromul LEOPARD, sunt cauzate de anomalii care nu afectează în primul rând sarcomerul.93 Terapia este similară cu forma sarcomerică a bolii, cu excepția cazului în care apare disfuncția sistolică. În acest caz, trebuie instituită terapia insuficienței cardiace.

Boala Pompe (Boala de depozitare a glicogenului de tip II)

Deficiența genetică a acidului a-1,4 glucozidazei, o enzimă implicată în descompunerea glicogenului în glucoză, are ca rezultat un spectru clinic larg variind de la debutul infantil rapid fatal al bolii de stocare a glicogenului de tip II (GSD) până la o miopatie cu debut lent progresiv la adult. Forma cu debut infantil (boala Pompe) se manifestă de obicei în primele 5 luni de viață, iar pacienții mor de obicei înainte de al doilea an.09 Această eroare

înnăscută rară a metabolismului glicogenului apare la mai puțin de 1 la 100.000 de nașteri. Are loc acumularea masivă de glicogen, ducând la constatări clinice de limbă mărită, hepatomegalie izbitoare, hipotonie cu scăderea reflexelor tendinoase profunde și cardiomiopatie (de obicei HCM) cu insuficiență cardiacă congestivă. Acumularea de glicogen poate fi observată histologic în mușchii scheletici, ficat și inimă. Copiii cedează de obicei în primii 2 ani de viață. Diagnosticul poate fi prezis din electrocardiograma patognomonică (ECG).19 Boala are moștenire autosomal recesivă; gena care codifică enzima lizozomală a fost inițial mapată la cromozomul 17 la subbanda 17q23-q25.74

Variația alelică la locusul a-glucozidazei acide este presupusă a fi cel mai important factor în diversitatea GSD de tip II.75 S-a demonstrat că diferite combinații de genotipuri mutante homoalelice și heteroalelice stau la baza acestei eterogenități clinice. Zhong și colab. au identificat o mutație missense într-o alelă a unui pacient cu boala Pompe.70 Această substituție de perechi de baze a dus la o pierdere a situsurilor endonucleazei de restricție, ceea ce le-a permis să demonstreze deficiența de expresie a ARNm de la a doua alelă folosind ARN amplificat prin reacția în lanț a polimerazei (PCR). Aceasta a fost prima dovada a mutatiilor missens cu o singura pereche de baze la pacientii cu aceasta boala. Pe lângă analiza moleculară, diagnosticul poate fi pus biochimic prin analiza a-glucozidazei din limfocitele sanguine sau fibroblastele pielii. Diagnosticul prenatal este posibil prin amniocenteză sau prelevarea de vilozități coriale prin analiza a-glucozidazei. Terapia enzimatică este acum posibilă și pare să inverseze fenotipul cardiac.77

Boala Fabry

O tulburare recesivă legată de X cu expresie ușoară observată ocazional la femelele purtătoare, această entitate este cauzată de deficiența enzimei a-galactozidazei (a-Gal) și se găsește la 1 din 40.000 de persoane. Adulții tineri pot fi predispuși la insuficiență renală și infarcte miocardice. Boala Fabry are de obicei debutul în adolescență și se manifestă de obicei prin senzații de durere arsură la mâini și picioare.78 Aceste senzații tind să fie asociate cu febră, inimă, frig și efort. Odată cu creșterea în vârstă, angiokeratomul multiplu devine vizibil, în special în jurul ombilicului și al organelor genitale. Opacitățile corneene sunt adesea observate. Insuficiența renală progresivă se dezvoltă odată cu vârsta. Manifestările SNC includ convulsii și dureri de cap și hemiplegie asociate cu un risc crescut de accident vascular cerebral. Manifestările cardiace primare la bărbații afectați sunt cardiomiopatia hipertrofică și insuficiența mitrală, iar diagnosticul depinde de ecocardiografie.79 Miocardul VS și valva mitrală tind să fie zone de cel mai mare depozit de material lipidic. La electrocardiogramă, intervalul PR este de obicei scurt. Depunerea de sfingolipide în arterele coronare duce la ischemie și infarct miocardic.80

Gena care provoacă boala a fost localizată inițial pe brațul lung al cromozomului X în regiunea Xq22, iar cADN-ul de lungime completă a fost izolat și secvențiat, demonstrând un ADNc de 1393 bp cu o regiune netradusă de 00 nucleotide 5' și care codifică o peptidă precursoare a separinului genacidului 4281. exoni; au fost descrise mutaţii şi corelaţii fenotipice.82

Nakao și colab. au studiat 1003 bărbați prin ecocardiografie și au demonstrat LVH semnificativă la 230 de subiecți (14%), dintre care 7 (3%) prezentau deficiență de a-Gal.83 Acești pacienți aveau LVH concentrică. Mai recent, Sachdev și colab. au identificat cinci pacienți cu HCM diagnosticați după vârsta de 40 de ani și unul cu HCM cu debut mai devreme (sub 40 de ani), toți cu activitate a-Gal scăzută.84 La cinci dintre cei șase pacienți, hipertrofia a fost concentrică, în timp ce unul a avut hipertrofie asimetrică. Într-una

caz, s-a observat obstrucția tractului de evacuare VS. Tahicardia ventriculară nesusținută a apărut la doi pacienți și un alt pacient a avut inițial bloc AV de 2 grade și apoi fibrilație atrială. Prin urmare, se pare că aceste anomalii ale activității a-Gal duc la unele cazuri de HCM sau LVH „inexplicabilă". Terapia de substituție enzimatică poate avea un rol în tratamentul bolii Fabry, rezultatele optime fiind observate la instituirea terapiei înainte de evidențierea fibrozei miocardice.85

Boala Danon

Boala Danon este o afecțiune dominantă legată de X caracterizată prin vacuole intracitoplasmatice care conțin material autofagic și glicogen în celulele musculare cardiace și scheletice, cardiomiopatie și miopatie scheletică, cu sau fără defect de conducere, sindrom Wolff-Parkinson-White sau retard mental.86 proteina 2 membranară asociată lizozomal (LAMP2) iar biopsia demonstrează vacuolizare (Figura 27-4).87 Expresia fenotipică clinică a bolii Danon este variabilă. Charron și colab. au analizat 50 de cazuri de HCM pentru mutații LAMP2 și au identificat mutații la doi pacienți cu HCM și miopatie scheletică.88 Ambii acești indivizi s-au prezentat în timpul adolescenței și alți indivizi mai tineri afectați din familie au fost, de asemenea, identificați ca având vârsta de 7 ani. Sindromul Wolff-Parkinson-White și complexele QRS de înaltă tensiune pe electrocardiogramă au fost notabile împreună cu niveluri plasmatice ridicate ale creatinkinazei. În plus, au apărut dilatarea tardivă și disfuncția VS cu simptome de insuficiență cardiacă. Aritmiile atriale și ventriculare și boala de conducere au fost notabile, împreună cu decesul la vârsta de 20 de ani. Anormalitatea acuității vizuale a fost, de asemenea, frecventă din cauza atrofiei oculare coriocapilare. Această boală pare să fie subrecunoscută și poate juca un rol semnificativ în insuficiența cardiacă pediatrică.

Protein kinaza activată de AMP (AMP-K)

Protein kinaza activată de AMP (AMP-K), codificată de subunitatea reglatoare y-2 a genei PRKAG2 de pe cromozomul 7q31, este o enzimă care modulează absorbția de glucoză și glicoliza.89 Mutațiile dominante ale acestei gene au fost identificate pentru prima dată de Gollob și colab. Preexcitație Wolff-Parkinson-White (WPW) și bloc atrioventricular.90-91 Locusul genetic de pe cromozomul 7q3 a fost descris pentru prima dată de MacRae și colab. în 1995 în familiile cu HCM și WPW și a fost considerat a fi diferit din punct de vedere clinic față de pacienții cu alte forme de HCM adult.101. compromiterea producerii și utilizării energiei, dar Arad și colab. au furnizat dovezi că această tulburare este o formă de boală de stocare a glicogenului.73 Patologia cardiacă a fost diferită de alte forme de HCM, fără a fi observate dezordine a miocitelor și miofibrilare, ci în schimb formarea pronunțată de

vacuole, care au fost umplute cu granule asociate glicogenului. Miocitele au fost mărite și fibroza interstițială a fost minimă. Folosind un sistem de drojdie în care o enzimă similară este funcțională, Arad și colab. au introdus aceleași mutații găsite la pacienți și au arătat că activitatea enzimatică este persistentă (adică nu se oprește), ducând la acumularea de glicogen. Autorii au confirmat aceste descoperiri prin dezvoltarea unui model murin care imită tulburarea umană.92

FORME DE CARDIOMIOPATIE HIPERTROFĂ DEPENDENTE DE ENERGIE

Cardiomiopatii mitocondriale

Genomul mitocondrial uman este o moleculă mică, circulară de ADN, care este moștenită matern.93 ADN-ul mitocondrial (mtDNA) codifică 13 din cele 69 de proteine necesare pentru metabolismul oxidativ, 22 de ARN de transfer (ARNt) și 2 ARN-uri ribozomal (ARNr) necesare pentru traducerea lor (Figura 27-5). Deoarece ADNmt are o redundanță mult mai mică decât genomul nuclear (în care se primește informații esențial identice de la ambii părinți), iar ARNt-urile și ARNr-urile sunt prezente în mai multe copii, genomul mitocondrial este o țintă excelentă pentru mutațiile care dă naștere bolii umane.94 Mitocondriile se bucură de o relație simbiotică cu celula. Aceste organite subcelulare sunt dependente de mecanismele nucleocitoplasmatice pentru majoritatea componentelor structurale, dar contribuie cu peptide vitale care sunt esențiale pentru respirația celulară. Mitocondriile conțin o membrană exterioară permeabilă și o membrană interioară extrem de restrictivă care protejează micromediul chimic al compartimentului matricei. Există mecanisme adaptive pentru trecerea moleculelor mari și mici prin membrana interioară. Translocazele transportă acizi monocarboxilici, aminoacizi, conjugați de acilcarnitină, ioni mici și alți metaboliți în și în afara matricei mitocondriale. Energia este necesară pentru importul de proteine în mitocondrii, deoarece proteinele mitocondriale sintetizate de gena nucleară sunt molecule precursoare care necesită clivaj presecvență. Cele 13 gene ADNmt

sunt localizate în lanțul respirator (Figura 27-6) și includ șapte subunități complexe I (ND1, 2, 3, 4L, 4, 5 și 6); o subunitate complex III (citocromul b); trei subunități complexe IV (COI, II, III); și două subunități complexe V (ATPaza 6 și 8).95 Trebuie să existe coordonare între genomii nucleari și mitocondriali pentru a permite asamblarea holoenzimelor complexe. Fiecare celulă conține numeroase mitocondrii și fiecare mitocondrie conține mai multe copii ale ADNmt. Acest material genetic derivă exclusiv din gametul feminin și orice mutație trebuie transmisă de la părintele feminin la toți descendenții, masculi și femele. Segregarea replicativă a copiilor mtADN mutant în interiorul celulei determină dacă acest dezavantaj biologic este exprimat. În majoritatea tulburărilor mitocondriale, pacienții poartă un amestec de mitocondrii mutante și normale, o afecțiune cunoscută sub numele de heteroplasmie, cu proporții variind de la țesut la țesut și de la individ la individ în cadrul unui pedigree într-un mod corelat cu severitatea fenotipului.94

Bolile mitocondriale produc adesea tulburări ale creierului și ale funcției musculare, probabil pentru că aceste două organe sunt atât de active metabolic și, prin urmare, cererea metabolică este mare în timpul creșterii și dezvoltării.96 Boala cardiacă este cel mai

frecvent întâlnită cu defecte ale lanțului respirator.97 Fibrele roșii zdrențuite sunt prezente în probele de biopsie musculară aproape invariabil atunci când defectele moleculare sunt implicate în defectele moleculare. genetica producerii de ATP. Se crede că diversele sindroame clinice asociate cu diferite complexe ale lanțului respirator rezultă din implicarea subunităților nespecifice de țesut (generalizate) în alte cazuri și din activitatea enzimatică reziduală în țesuturile afectate.99 Bolile cardiace asociate cu defecte mitocondriale includ atât cardiomiopatia hipertrofică, cât și cardiomiopatia dilatată și, prin urmare, nu a existat nicio non-compacțiune LV83. avansat pentru a explica cauza acestor anomalii cardiace fenotipice diferite. Este posibil, totuși, ca forma dilatată să apară după un răspuns hipertrofic inițial (adică este o formă dilatată „arsă" a HCM).

Sindromul Kearns-Sayre

Această miopatie mitocondrială este caracterizată prin ptoză, oftalmoplegie externă cronică progresivă, pigmentare anormală a retinei, defecte de conducere cardiacă și DCM. Channer și colab. au raportat un caz de insuficiență cardiacă congestivă progresivă cu dezvoltare rapidă și DCM care necesită transplant la un pacient cu sindrom Kearns-Sayre.100 Aproximativ 20% dintre pacienții cu sindrom Kearns-Sayre au implicare cardiacă și majoritatea au de obicei defecte de conducere care cauzează bloc cardiac progresiv. Acești pacienți au în general deleții mari, eterogene, în cromozomul mitocondrial. Poulton și colab. au arătat ștergeri ale liniei germinale ale mtDNA într-o familie cu sindrom Kearns-Sayre folosind reacția în lanț a polimerazei (PCR) pentru a se amplifica pe deleții, cu primeri flancând aceste deleții. Probands, totuși, aveau mai mult ADN șters, corelând cu simptomatologie mai severă. Au fost descrise și alte mutaţii.102

Sindromul MERRF

Acest sindrom este caracterizat de epilepsie mioclonică cu fibre musculare roșii zdrențuite (MERRF) și este cauzat de o singură substituție de nucleotide în ARNt LYS care aparent interferează cu traducerea mitocondrială.103 Shoffner și colab. au arătat o mutație de tranziție A la G ca cauza bolii asociată cu defecte ale complexelor I și IV. cu debutul bolii care include cardiomiopatie. Alte rapoarte subliniază diferite mutații cauzatoare de boli.105

TULBURĂRI DE SUPRUNERE

Necompacție ventriculară stângă

Această tulburare a fost considerată anterior a fi o boală rară și a fost identificată sub o varietate de denumiri, inclusiv miocard spongios, miocard fetal și necompactarea miocardului VS. recesuri intertrabeculare (Figura 27-7).

LANTUL DE TRANSPORT ELECTRONI MITOCONDRIAL

Partea citosolică

1 N-1

FrsSs';

FrpSs

ND1

ND2

ND3

ND4L

ND4

ND5

ND6

II

(Succinateubichinona reductază)

III

(Ubichinonecitocrom c oxidoreductaza)

IV

(Citocrom reductază)

V

(ATP sintetaza protonică)

eu

(NADH-Ubichinona oxidoreductaza)

□ ADN mitocondrial codificat

FMN

br

FIGURA 27-6 Lanț de transport de electroni. Mașina de producere a ATP mitocondrial. Lanțul de transport de electroni este format din 5 complexe critice. Funcția perturbată a oricărui complex duce la nepotrivirea producției de energie-utilizare.

Partea matricei

Miocardul prezintă de obicei trabeculații și rec intertrabecular profund   Figura 27-8

iar constatările ecocardiografice includ trabeculații și recesuri intertrabeculare profunde (Figura 27-9) și sugestia Doppler color a sângelui care traversează recesurile (Figura 27-10). Această cardiomiopatie este oarecum dificil de diagnosticat, cu excepția cazului în care medicul are un nivel ridicat de suspiciune în timpul evaluării ecocardiografice. De fapt, la o revizuire atentă a ecocardiogramelor și a altor date clinice, se pare că necompactarea VS este relativ frecventă la copii și este observată și la adulți.107-108 În cea mai recentă clasificare a cardiomiopatiei American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC), LVNC a fost pentru prima dată recunoscută ca o formă formală de cardiopatie clasificată.

Apar două forme de necompactare VS: (1) necompactare izolată și (2) necompactare asociată cu boli cardiace congenitale, cum ar fi defecte de sept (defect de sept ventricular și/sau atrial), stenoză pulmonară și sindromul hipoplazic al inimii stângi, printre altele.

Caracteristici clinice

Necompactarea ventriculară stângă se prezintă cel mai frecvent în copilărie cu semne și simptome de insuficiență cardiacă, dar unii pacienți sunt identificați în timpul copilăriei, adolescenței sau maturității. Pignatelli et al au raportat recent constatările pe 36 de copii identificați pe o perioadă de 5 ani, vârsta medie la prezentare fiind de 90 de zile (interval de la 1 zi la 17 ani).108 În acest studiu, 40% dintre copii au avut debit cardiac scăzut sau insuficiență cardiacă congestivă și doar un copil (3%) a avut sincopă. Cel mai frecvent simptom de prezentare, altul decât insuficiența cardiacă, a fost anomaliile electrocardiografice sau radiografice asimptomatice, 42% fiind asimptomatice. În plus, 14% dintre copii aveau caracteristici dismorfice asociate, în timp ce 19% dintre copiii afectați aveau rude de gradul I cu cardiomiopatie. Copiii cu trăsături dismorfe au fost diagnosticați cu sindrom DiGeorge la un copil și un copil a avut hiperplazie suprarenală congenitală.

Genetica

Când necompactarea VS este moștenită, aceasta poate fi transmisă ca o trăsătură legată de X, mitocondrială, autozomal recesiv sau autosomal dominant.112 În aproximativ 20% până la 30% din cazuri, a fost identificată moștenirea familială. Forma legată de X este de obicei asociată cu necompactarea izolată și cu o mutație a genei G4.5 (tafazzin) localizată pe cromozomul Xq28.110 Această genă a fost identificată și la pacienții cu sindrom Barth.

În cazurile moștenite autosomal dominante, mutațiile în proteina din linia Z care codifică ZASP, localizată pe cromozomul 10q22, au fost identificate în necompactarea izolată, în timp ce

mutații ale genei care codifică a-distrobrevin, o proteină citoscheletică localizată pe cromozom, au fost identificate la pacienții cu necompactare asociată cu boli cardiace congenitale.55,110 Până în prezent, nu au fost identificate gene pentru noncompacția autosomal recesiv-moștenită, în timp ce mutații ale ADN-ului mitocondrial au fost observate la pacienții cu noncompacție.

Terapie și rezultat

Terapia specifică depinde de constatările clinice și ecocardiografice. La pacientii cu disfunctie sistolica si insuficienta cardiaca este adecvata terapia anticongestiva identica cu cea utilizata la pacientii cu cardiomiopatie dilatativa. În special, sunt utili inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), cum ar fi captopril și enalapril, și agenți de blocare p-adrenergici, cum ar fi metoprolol sau carvedilol. De asemenea, pot fi necesare diuretice. Cu toate acestea, la acei pacienți care prezintă constatări mai în concordanță cu o cardiomiopatie hipertrofică sau

un fenotip fiziologic de disfuncție diastolică, terapia p-blocante în monoterapie cu propranolol sau atenolol este mai potrivită. La pacienții cu oricare dintre aceste forme de necompactare cu disfuncție mitocondrială sau metabolică asociată, unii cercetători adaugă

un „cocktail de vitamine” la terapia cardiacă cu coenzima Q10, carnitină, riboflavină și tiamină utilizate în mod obișnuit singure sau în combinație.

La pacienții cu boală cardiacă congenitală asociată, abordările terapeutice adecvate pot include terapia farmacologică simplă cu diuretice pentru supraîncărcare de volum asociată cu șunturi stânga-dreapta, terapie farmacologică mai complexă pentru pacienții cu fiziologie restrictivă și hipertensiune pulmonară sau terapie invazivă cu intervenție de cateter sau reparații chirurgicale, în funcție de leziuni. Înțelegerea intima a anomaliilor funcției cardiace, evidența trombilor (care ar trebui tratată cu anticoagulare) și a stării metabolice a pacientului trebuie să fie luată în considerare de către cardiolog intervențional, anestezist cardiac și chirurg în abordarea acestor pacienți în mod invaziv. În plus, trebuie identificate tulburările de ritm cardiac și trebuie luate în considerare terapii precum stimulatoare cardiace, defibrilatoare implantabile și ablații intracardiace.

Rezultatul clinic al pacienților cu necompactare a fost raportat a fi slab, cu decesul survenit din cauza insuficienței cardiace sau a morții subite, probabil legat de aritmie sau de accident vascular cerebral din cauza embolizării trombilor VS.100-110 Cu toate acestea, Pignatelli și colab. au demonstrat o rată de supraviețuire la 5 ani de 80%; când s-au adăugat pacienții transplantați, rata de supraviețuire la 5 ani (liber la transplant) a fost de 75%.108

Cardiomiopatie restrictivă

Cardiomiopatia restrictivă (RCM), cea mai rară dintre cardiomiopatii, este o afecțiune diastolică în care atriile sunt dilatate în fața dimensiunii, grosimii și funcției sistolice ventriculare normale (Figura 27-11). În unele cazuri, hipertrofia ventriculară poate coexista și, în acest caz, este descrisă în mod obișnuit ca HCM cu fiziologie restrictivă în locul funcției RCM (Figura 27-12).113 Moartea subită este frecventă, deși în unele cazuri apare insuficiența cardiacă diastolică. RCM poate fi asociat cu miopatia scheletică, boala sistemului de conducere sau poate apărea ca o tulburare izolată. În copilărie, această tulburare are o evoluție rapidă progresivă, cu moartea subită care apare în decurs de 2 ani de la prezentarea clinică. Acești pacienți cei mai mulți

au de obicei sincopă fără simptome anterioare. La unii pacienți, durerea toracică, aritmiile atriale sau ventriculare sau antecedentele familiale de MCR sau moarte subită conduc la diagnostic.

Bazele genetice ale cardiomiopatiei restrictive

Boala, atunci când este moștenită, este cel mai frecvent o trăsătură autosomal dominantă.112 În trecut, formele complexe de MCR au fost studiate și genele identificate ca cauzatoare. De exemplu, pacienții cu RCM asociate cu boala sistemului de conducere și/sau miopatie scheletică au rezultat din mutații ale desminului. Mai mult, au fost identificate și forme infiltrative de boală cauzate de amiloid sau sarcoid. Mai recent, studiile asupra familiilor și cazurilor sporadice au avut succes în definirea RCM ca urmare a mutațiilor în genele care codifică sarcomere. Cea mai comună dintre aceste gene pare să fie troponina I,

deși au fost raportate și mutații în gena lanțului greu al p-miozinei (p-MyHC).113 Sunt necesare mai multe studii pentru a identifica în continuare cauzele RCM și

pentru a determina mecanismul(ele) care diferențiază severitatea disfuncției diastolice care separă RCM și HCM ca tulburări clinice.

Cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă

Cardiomiopatia aritmogenă a ventriculului drept (ARVC) se caracterizează prin înlocuirea miocardului VD cu țesut adipos sau fibrogras care se extinde ocazional până la ventriculul stâng.114 Clinic, boala se manifestă sub formă de tulburări de ritm de origine VD, variind de la ectopie ventriculară inofensivă până la fibrilație ventriculară potențială și fibrilație ventriculară potențială, cu potențial fibrilație cardiacă. sau moarte subită. De fapt, ARVC reprezintă o cauză semnificativă a morții subite, în special la sportivii tineri. ARVC prezintă o variabilitate fenotipică largă, cu debutul simptomelor de obicei în a doua până la a patra decadă de viață, deși unii pacienți sunt prezenti la începutul adolescenței. La unii pacienți afectați, apare insuficiență cardiacă. Lipsa criteriilor de diagnostic standardizate a condus la formularea de criterii majore și minore de către grupul de lucru Societății Europene de Cardiologie/Federația Internațională de Cardiologie în 1994. Un set actualizat de criterii de diagnosticare „Task Force" pentru ARVC este în prezent în curs de elaborare. Din păcate, limitările persistă în identificarea bolii datorită parțial constelației de anomalii structurale și funcționale și dependenței de modalități multiple de diagnostic care au sensibilitate și/sau specificitate potențial scăzute.114 Constatările ecocardiografice includ de obicei dilatarea VD, anevrisme focale și anomalii de mișcare a peretelui. Electrocardiogramele (ECG) pot evidenția inversiuni ale undei T în derivațiile precordiale drepte, contracții ventriculare premature, tahicardie ventriculară cu model de ramură stângă sau unde e care corespund potențialelor tardive observate pe electrocardiograma cu medie de semnal (SAECG).115. țesut și grăsime (Figura 27-13). Un studiu recent realizat de Asimaki și colab. sugerează că o sensibilitate și o specificitate ridicate pentru diagnostic pot fi posibile cu analiza imunohistochimică.116 Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) a oferit un alt test adjuvant în ultimii ani, dar are și ele limitări similare.117 Genetica moleculară oferă probabil cea mai mare promisiune pentru viitoarele incursiuni în strategiile de diagnosticare îmbunătățite și în ghidarea strategiilor de tratament genetice. pentru a defini „calea comună finală" subiacentă implicată în dezvoltarea tulburării clinice.

Genetica clinică a cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene Prevalența exactă a bolii este necunoscută; cu toate acestea, studii limitate sugerează că există aproximativ 6 din 10.000 de indivizi afectați în populația generală, cu rate semnificativ mai mari observate în regiuni geografice precum nord-estul Italiei. Aproximativ 30% din ARVC sunt familiale, cel mai adesea prezentând moștenire autosomal dominantă. Formele autosomal recesive mai puțin frecvente, boala Naxos și sindromul Carvajal, au fost asociate cu keratodermia palmoplantară și părul lânos. La mulți indivizi afectați, în

special cei cu sindrom Carval, apare o formă primară de VS a bolii. ARVC prezintă penetranță incompletă cu expresie fenotipică variabilă.

Bazele genetice ale cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene

Ca și în cazul celorlalte forme de cardiomiopatie și tulburări de aritmie, genele responsabile de ARVC codifică proteine ale unei „căi finale comune”, în acest caz joncțiuni celulă-celulă.118 Până în prezent, au fost identificate opt gene pentru ARVC moștenit autozomal dominant și două gene pentru ARVC autozomal recesiv. În toate cazurile până în prezent, gena cauzală codifică o proteină desmozomală sau o proteină care interacționează cu și modulează

sau modifică funcția unei proteine desmozomale. Genele responsabile pentru forma dominantă de ARVC includ desmoplakin (DSP), plakophillin-2 (PKP2), desmoglein-2 (DSG2), desmocollin-2 (DSC2), plakoglobin (JUP), transformarea factorului de creștere p-3 (TGFP3) și, cel mai recent, proteina transmembranară 43 (TMEM43). Receptorul de rianodină (RyR2) a fost, de asemenea, raportat, dar au fost ridicate îndoieli cu privire la autenticitatea sa ca genă care cauzează ARVC. Gerull și colab. au sugerat că mutațiile PKP2 sunt cea mai frecventă cauză a acestei forme de boală, responsabilă pentru aproximativ 25% din toate cazurile (Tabelul 27-2). Cu toate acestea, am constatat că un procent mare de subiecți și familii cu mutații ARVC și PKP2 au penetranță redusă și, de fapt, boala este cauzată fie de a doua mutații în PKP2 (heterozigozitate compusă), fie de mutații ale unei a doua gene care codifică desmozom (heterozigoză digenică).

În cazul formelor autosomale recesive ale ARVC, boala Naxos este cauzată de mutații homozigote în JUP, în timp ce sindromul Carvajal apare din cauza mutațiilor homozigote în DSP.119

Modele animale de cardiomiopatie ventriculară dreaptă aritmogenă

Modelele animale au demonstrat că discurile intercalate ale cardiomiocitelor sunt „despărțite” și, în multe cazuri, are loc pierderea totală a desmozomilor discului intercalat. În plus, în cazul mutanților DSP, infiltrarea lipidelor pare să fie cauzată de perturbarea căii de semnalizare wnt. Până în prezent, au fost raportate modele animale pentru desmoplakină, RyR2 și plakofilin-2 (PKP2).

Modele murine mutante de receptori de Ryanodine. Pe baza raportului original al lui Tiso și colab. care subliniază mutațiile RyR2 (situat pe cromozomul 1q42-q43) la subiecții raportați a avea ARVC de tip 2 (ARVC2), au fost inițiate studii de modelare pe animale. Șoarecii C57Black/6 (C57BL/6) utilizând o strategie knock-in de Kannankeril și colab.121 Această mutație, despre care s-a demonstrat anterior că se cosegrega cu ARVD la oameni, conducând la VT polimorfă indusă de efort și ARVD ușoară caracteristică histologic a formei de boală ARVD2, a demonstrat odată ce transmiterea liniei germinale a fost studiată și analiza clinică a căii germinale a crescut prin utilizarea acestor metode. Analiza histologică a inimii de la șoareci mutanți (RyR2R176Q/+) și de tip sălbatic (WT) nu a evidențiat nicio dovadă de

anomalii structurale sau infiltrare fibrograsă. Imagistica neinvazivă a demonstrat o disfuncție sistolică ușoară, iar evaluarea electrocardiografică nu a identificat nicio disfuncție spontană.

CH 27

aritmii la animalele telemetrizate. Cu toate acestea, studiile electrofiziologice intracardiace care utilizează stimularea programată au provocat diferențe de inductibilitate a VT la șoarecii mutanți față de animalele WT. Protocolul de stimulare agresivă a indus mai multe episoade scurte de VT <0,5 secunde în lungime în ambele grupuri. Cu toate acestea, folosind perfuzia cu izoproterenol, autorii au demonstrat un număr crescut și durata episoadelor de TV la șoarecii mutanți. În plus, ectopia ventriculară spontană a fost indusă la animalele mutante, dar nu și la șoarecii WT. Acest model a fost neconcludent în ceea ce privește fenotipul, dar a părut mai consistent cu un fenotip CPVT decât cel al unei forme clasice de ARVC.

Plakophilin-2 Mutant Murine Models. Placofilinele sunt proteine din familia de proteine armadillo care funcționează în dezvoltarea embrionară și la adult. Proteinele familiei armadillo sunt caracterizate prin domenii compuse din un număr variabil de repetări ale motivului brațului, cu o lungime de 42 de aminoacizi, iar această familie include p-catenina, plakoglobină (y-catenina) și placofiline. Proteinele repetate ale brațului se leagă de capătul citoplasmatic al glicoproteinelor din familia cadherinei a moleculelor de adeziune celulară, formând astfel plăci de care sunt legate mănunchiuri de filamente citoscheletice. Subfamilia de plakofiline a proteinelor repetate de braț include patru membri (PKP1-4), componente juxtamembranoase ale plăcilor de desmozomi care se asociază strâns cu alte proteine de braț, cadherine și desmoplakin și participă la ancorarea filamentului intermediar. În plus, plakofilinele se translocă în nucleu.

Grossmann și colab. au creat o mutație nulă a genei plakofilinei-2 (PKP2) prin recombinare omoloagă în celulele stem embrionare, prin care a fost creată o oprire timpurie a translației PKP2 după exonul 1 (43 de aminoacizi). Dezvoltarea normală a avut loc până în ziua embrionară 10.75 (E10.75), moment în care s-a observat acumularea de sânge în cavitățile pericardice și peritoneale. La E11.5, numărul de embrioni viabili a scăzut semnificativ. În plus, s-au observat trabeculații reduse în ventriculi și subțierea peretelui atrial. Microscopia confocală a demonstrat lipsa colocalizării normale a desmoplakinului la joncțiuni și discurile intercalate, în schimb fiind dispersată peste citoplasmă, în cea mai mare parte la distanță de discurile intercalate. În plus, PKP2 a fost absent și desmogleina-2, o altă proteină cadherină desmozomală, nu a putut fi localizată la niveluri semnificative în aceste inimi mutante. Microscopia electronică a confirmat aceste constatări și anomalii ale organizării citoscheletice. În ultimul caz, au fost observate rețele de filamente intermediare care apar ca vârtejuri extinse de filamente dezordonate în jurul agregatelor dense de desmoplakin. Prin urmare, aceste constatări au fost în concordanță cu conceptul că anomaliile PKP2 conduc la

anomalii cardiace cu o formă neobișnuită de cardiomiopatie datorată destabilizarii desmozomale. Aceste descoperiri susțin mutațiile umane în PKP2 despre care se crede că provoacă ARVC.

Modele murine mutante de plakoglobină joncțională. Placoglobina joncțională (JUP), cunoscută și sub numele de Gamma-catenin, a fost primul membru al familiei de proteine armadillo descoperit. Este un component al plăcii citoplasmatice a desmozomilor și a altor joncțiuni aderente celulare și este implicat în ancorarea filamentelor citoscheletice la cadherine specifice și constă din 13 repetări ale brațelor flancate de secvențe unice N-terminale și C-terminale. JUP se asociază cu proteinele cadherinei desmozomale desmogleina 1-3 și desmocolina 1-3 pentru a forma plăci, care conțin și desmoplakină și PKP2.

Folosind recombinarea omoloagă în care mutația în joncțiunea dintre exonii 3 și 4 ai genei plakoglobinei a fost proiectată în celule stem embrionare și injectată în șoareci C57Black/6 (C57BL/6), Ruiz și colab. au generat șoareci JUP nuli. de embriogeneză (E12-E16), în timp ce mutanții heterozigoți (JUP+/-) și animalele WT s-au născut cu o dezvoltare normală. Evaluarea embrionilor homozigoți între zilele E10-E16 de gestație a demonstrat o întârziere ușoară a creșterii la E12 și scăderea aportului de sânge, în special a ficatului și a placentei. Cavitatea pericardică a fost umflată și plină de sânge, iar inimile acestor embrioni au fost rupte frecvent în interiorul pereților ventriculari. Frecvența cardiacă a fost crescută la acești mutanți și contracția ventriculară a fost redusă la embrionii E11.5, în concordanță cu disfuncția sistolice. Microscopia cu imunofluorescență a arătat o expresie extinsă a JUP la E10,5 la animalele WT, dar expresia a fost absentă la mutanții homozigoți. Morfologia discurilor intercalate a fost, de asemenea, puternic modificată. S-a descoperit că desmoplakinul se colocaliza în multe locuri cu p-catenina, dar desmogleina a fost absentă în aceste joncțiuni. Prin urmare, animalelor mutante homozigote le lipsesc desmozomii, care sunt înlocuiți cu aderenți extinse, joncțiuni care conțin proteine desmozomale, cum ar fi desmoplakin, dar care au stabilitate arhitecturală și funcție afectată. Interesant este că pielea acestor animale nu a fost afectată.

Descoperirile din acest model animal susțin conceptul că JUP mutant are ca rezultat o formă de cardiomiopatie. La om, mutațiile homozigote în JUP, localizate pe cromozomul uman 17q21, au ca rezultat tulburarea cardiocutanată numită boala Naxos în care ARVC este o componentă majoră.124 Deși modelul animal descris aici nu este o recreare perfectă a condiției umane, servește ca o dovadă a conceptului.

Desmoplakin Mutant Murine Models. Desmoplakina (DSP), localizată pe cromozomul 6p24, a fost inițial identificată ca gena mutantă care provoacă sindromul Carvajal autosomal recesiv. Ulterior s-a demonstrat că provoacă ARVC8 autozomal dominant și este o componentă majoră a desmozomilor, joncțiuni intercelulare complexe asamblate prin interacțiuni cooperante între mai multe proteine.125 Majoritatea pacienților cu DSP au forma clasică de ARVC, deși un număr substanțial de indivizi afectați au boala VS asociată.

Folosind sistemul Cre-LoxP, la șoareci a fost creată o ștergere a exonului 2 cu restricție cardiacă în DSP. Aceste animale au fost modificate prin încrucișarea șoarecilor în care al doilea exon al genei desmoplakinei murine (Dsp) este flancat de secvența LoxP (șoareci DP floxați; tulpină 129/SvJ) cu șoareci care exprimă recombinaza Cre sub controlul promotorului a-MHC (șoareci a-MHC-Cre străina FVB/N). Șoarecii mutanți homozigoți (DP-/-) au avut o rată mare de letalitate embrionară. Aceste

embrionii de șoarece mutanți homozigoți au prezentat oprirea creșterii în stadiul embrionar E10-E12, au apărut palizi, nu aveau globule roșii circulante în organele lor și au fost întârziați în creștere. Evaluarea histopatologică a evidențiat inimi slab formate, fără specificații ale camerei și miocite cardiace neorganizate. În plus, celulele roșii din sânge au fost localizate în sacul pericardic în loc să fie în camerele cardiace. Mai mult, a fost detectat și un număr în exces de celule asemănătoare adipocitelor, dispersate între miocite și localizate în zonele adiacente. În comparație, fenotipul lor cardiac a fost normal în embrionii DP+/+ și DP+/-, cu și fără transgena a-MHC-Cre. Acei șoareci DP-/- care supraviețuiau perioadei embrionare (aproximativ 5% din așternut) au murit de obicei în primele 2 săptămâni postnatal. Pe de altă parte, șoarecii DP+/- s-au născut cu o dezvoltare normală, dar au avut o penetrare a inimii dependentă de vârstă, inclusiv o incidență de 20% a SCD până la 6 luni de viață. Analiza patologică brută atât a animalelor DP+/- cât și DP-/- a demonstrat camere cardiace foarte marite și greutatea inimii crescută, cu un raport crescut greutate inimă-corp fiind cel mai mare la mutanții homozigoți și cel mai scăzut la animalele WT. Atât ventriculul drept, cât și ventriculul stâng au fost măriți în mod egal și această mărire a avut loc la aproximativ aceeași vârstă. Constatările anatomice brute au fost susținute în continuare de măsurători ecocardiografice, care au evidențiat pereții ventriculari subțiri, dimensiunile diastolice și telesistolice crescute ale VS și funcția sistolică deprimată cu fracția de ejecție redusă. În plus, evaluarea electrocardiografică de repaus inițială a identificat ectopie ventriculară spontană, inclusiv contracții ventriculare premature, cuple ventriculare și curse scurte de VT la mutanții heterozigoți, dar fără aritmii ventriculare la șoarecii WT. Examenul histologic a evidențiat miocite prost organizate cu suprafețe mari de fibroză neregulată; la animalele DP-/-, fibroza a fost observată în până la 30% până la 40% din miocard. Acumularea în exces de picături de grăsime a fost notabilă atât la șoarecii mutanți DP-/- și DP+/- folosind colorarea roșu ulei O, și a fost observată predominant la locul fibrozei.

Pe lângă aceste anomalii patologice, autorii au arătat că placoglobina joncțională, un membru al familiei de proteine repetate armadillo care joacă un rol în reglarea expresiei genelor, interacționează și concurează cu p-catenina, efectorul semnalizării Wnt canonice, având un efect negativ asupra acestei căi. Ei au reușit să arate că plakoglobina a fost translocată în nucleu la șoarecii cu deficit de DP cu restricție cardiacă și că nivelurile de expresie ale țintelor genelor ale căii canonice Wnt/p-cateninei (c-myc și ciclina D1) au fost reduse. Expresia genelor adipogene a fost crescută, la fel ca și celulele TUNEL-pozitive, dar în absența unei scări ADN în concordanță cu niveluri scăzute de apoptoză.

Un alt model animal de desmoplakin mutant a fost descris recent de grupul nostru. Acest model, un șoarece transgenic cu supraexpresie restrictivă cardiacă a unui mutant C-terminal DSP (R2834H), a demonstrat dovezi histologice ale creșterii apoptozei cardiomiocitelor, fibrozei cardiace și acumulării de lipide neutre (Figura 27-14). Ecocardiografia și imagistica CMR au evidențiat mărirea ventriculară și disfuncția cardiacă a ambilor ventriculi (vezi Figura 27-14), care a fost confirmată la necropsie. Grosimea peretelui RV a fost de asemenea redusă. Șoarecii mutanți au prezentat, de asemenea, întreruperea interacțiunii DSP-desmin la discurile intercalate și anomalii ultrastructurale marcate ale discurilor intercalate. Discurile intercalate au fost de formă neregulată, cu goluri marcat lărgite între sarcomerii de ancorare adiacenți, afectând atât joncțiunile aderente, cât și desosomii. În plus, au fost notabile modificări ale altor componente desmozomale și joncționale, inclusiv creșterea expresiei și redistribuirii JUP, PKP2 și p-cateninei și modificări ale componentelor joncțiunii gap, inclusiv redistribuirea conexinei 43.

Mecanisme ale cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene

ARVC este o boală a disfuncției desmozomale, așa cum este demonstrat de genetica umană și modelele animale. Pe lângă disfuncția proteinelor desmozomale cheie (Figura 27-15) și întreruperea interacțiunilor proteină-proteină a proteinelor desmozomale, forțele mecanice de stres completează prezentarea fenotipică cu perturbarea discurilor intercalate, ducând la dilatarea și disfuncția ventriculilor. Apar aritmii și se crede că moartea subită rezultă din tahiaritmii ventriculare. Funcția căii de semnalizare, în special calea wnt, pare să joace, de asemenea, un rol cheie.

CONCLUZII ȘI DIRECȚII VITORIALE

Insuficiența cardiacă, atunci când este cauzată de cardiomiopatii, pare să apară din cauza întreruperii „căilor finale comune” și a tulburărilor fiziologice care rezultă. Aceste perturbări se pot datora unor cauze pur genetice, cum ar fi mutațiile

într-o singură genă care are ca rezultat o proteină disfuncțională, ceea ce duce la un efect domino al anomaliilor de interacțiune a proteinelor din aval și în cele din urmă la un fenotip. În alte situații, mutațiile multiple în aceeași genă (heterozigoză compusă) sau în gene diferite (heterozigoză digenică) pot duce la un fenotip care poate fi clasic, mai sever sau chiar suprapus cu alte forme de boală. În unele cazuri, diferite căi care se intersectează pot deveni perturbate, rezultând fenotipuri complexe. În plus, cauzele dobândite pot juca un rol, provocând perturbarea acestor căi funcționale. De exemplu, cardiomiopatia dilatată rezultă din perturbarea „căii finale comune” care leagă sarcomerul și sarcolema, iar mutațiile din genele afectate sunt responsabile pentru disfuncția cardiacă și a mușchilor scheletici. Mecanismele bolii, care includ întreruperea legăturii din cauza anomaliilor de interacțiune proteină-proteină care apar din proteinele disfuncționale și interacțiunea altor factori, cum ar fi stresul mecanic și întinderea, sunt elucidate în detaliu odată cu dezvoltarea modelelor animale ale bolii umane. Multe dintre genele identificate sunt acum disponibile clinic în laboratoarele contra cost. Terapiile noi au rezultat din înțelegerea îmbunătățită a

acestui fenotip clinic, așa cum sa menționat anterior. În mod similar, baza genetică și înțelegerea mecanicistă a HCM ca o tulburare a funcției sarcomerice au avut loc în ultimele 2 decenii și testele genetice sunt disponibile clinic. Dezvoltarea de noi terapii țintite a fost oarecum lentă, dar este de așteptat să se dezvolte în viitorul apropiat. În cazul LVNC, „noul copil din bloc”, înțelegerea genetică este în fazele incipiente. Viitorul îngrijirii cardiomiopatiei este pe cale să se schimbe în următorul deceniu datorită acestor noi dezvoltări și a științei în creștere a terapiei cu celule stem. Deoarece copiii au stări de boală „pure”, neîngrădite de comorbidități, visul de „vindecare” a bolilor musculare (cardiacă, mușchi scheletic) va fi probabil realizat mai pe deplin în această populație. Trebuie să ne îndreptăm spre acest scop.

REFERINȚE

Jessup, M., & Brozena, SC (2007). Ghid pentru managementul insuficienței cardiace: diferențe în perspectivele ghidului. Cardiol Clin, 25, 497-506.

Towbin, JA și Bowles, NE (2002). Inima slăbită. Nature, 415, 227-233.

Morita, H., Seidman, J., & Seidman, CE (2005). Cauze genetice ale insuficienței cardiace umane. J Clin Invest, 115, 518-526.

Maron, BJ, Towbin, JA, Thiene, G., și colab. (2006). Definiții și clasificare contemporane a cardiomiopatiilor: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii din partea Consiliului pentru cardiologie clinică, insuficiență cardiacă și comitetul de transplant; calitatea îngrijirii și rezultatele cercetării și genomica funcțională și grupurile de lucru interdisciplinare de biologie translațională; și consiliul pentru epidemiologie și prevenire. Tiraj, 113, 1807-1816.

Schwartz, SM, Duffy, JY, Pearl, JM și colab. (2001). Aspecte celulare și moleculare ale disfuncției miocardice. Crit Care Med, 29, S214-S219.

Gregorio, CC și Antin, PB (2000). Până la inima ansamblului miofibrilelor. Trends Cell Biol, 10, 355-362.

Clark, KA, McElhinny, AS, Beckerle, MC și colab. (2002). Citoarhitectura mușchilor striați: o rețea complicată de formă și funcție. Annu Rev Cell Dev Biol, 18, 637-706.

Vigoreaux, JO (1994). Banda musculară Z: lecții de management al stresului. J Muscle Res Cell Motil, 15, 237-255.

Barth, AI, Nathke, IS și Nelson, WJ (1997). Cadherine, catenine și proteină APC: interacțiunea dintre complexele citoscheletice și căile de semnalizare. Curr Opin Cell Biol, 9, 683-690.

Capetanaki, Y. (2002). Citoscheletul Desmin: un potențial regulator al comportamentului și funcției mitocondriale musculare. Trends Cardiovasc Med, 12, 339-348.

Sharp, WW, Simpson, DG, Borg, TK și colab. (1997). Forțele mecanice reglează aderența focală și asamblarea costamerelor în miocitele cardiace. Am J Physiol, 273, H546-H556.

Straub, V., Rafael, JA, Chamberlain, JS, et al. (1997). Modelele animale pentru distrofia musculară arată diferite modele de perturbare sarcolemală. J Cell Biol, 139, 375-385.

Furukawa, T., Ono, Y., Tsuchiya, H., et al. (2001). Interacțiunea specifică a subunității beta minK a canalului de potasiu cu proteina sarcomică T-cap sugerează un sistem de legătură T-tubuli-miofibrilă. J Mol Biol, 313, 775-784.

Kucera, JP, Rohr, S. și Rudy, Y. (2002). Localizarea canalelor de sodiu în discuri intercalate modulează conducerea cardiacă. Circ Res, 91, 1176-1182.

Towbin, JA, Lowe, AM, Colan, SD și colab. (2006). Incidența, cauzele și rezultatele cardiomiopatiei dilatative la copii. JAMA, 296, 1867-1876.

Michels, VV, Moll, PP, Miller, FA, et al. (1992). Frecvența cardiomiopatiei dilatate familiale la o serie de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. N Engl J Med, 326, 77-82.

Berko, BA, & Swift, M. (1987). Cardiomiopatie dilatată legată de X. N Engl J Med, 316, 1186-1191.

Towbin, JA, Bowles, KR și Bowles, NE (1999). Etiologiile cardiomiopatiei și insuficienței cardiace. Nat Med, 5, 266-267.

Towbin, JA (1993). Aspecte genetice moleculare ale cardiomiopatiei. Biochem Med Metab Biol, 49, 285-320.

Muntoni, F., Cau, M., Ganau, A., et al. (1993). Scurt raport: ștergerea regiunii promotoare a mușchilor distrofină asociată cu cardiomiopatia dilatată legată de X. N Engl J Med, 329, 921-925.

Cox, GF și Kunkel, LM (1997). Distrofii și boli de inimă. Curr Opin Cardiol, 12, 329-343.

Kaprielian, RR, Stevenson, S., Rothery, SM și colab. (2000). Modele distincte de organizare a distrofinei în sarcolema miocitelor și tubulii transversali ai miocardului uman normal și bolnav. Circulation, 101, 2586-2594.

Koenig, M., Hoffman, EP, Bertelson, CJ, et al. (1987). Clonarea completă a cADN-ului distrofiei musculare Duchenne (DMD) și organizarea genomică preliminară a genei DMD la indivizi normali și afectați. Cell, 50, 509-517.

Petrof, BJ, Shrager, JB, Stedman, HH și colab. (1993). Distrofina protejează sarcolema de stresurile dezvoltate în timpul contracției musculare. Proc Natl Acad Sci USA, 90, 3710-3714.

Ozawa, E., Yoshida, M., Suzuki, A., et al. (1995). Proteinele asociate cu distrofina în distrofia musculară. Hum Mol Genet, 4 (spec nr.), 1711-1716.

Emery, AE (2002). Distrofiile musculare. Lancet, 359, 687-695.

Towbin, JA (1998). Rolul proteinelor citoscheletice în cardiomiopatii. Curr Opin Cell Biol, 10, 131-139.

Bowles, NE, Bowles, KR și Towbin, JA (2000). Ipoteza „calei comune finale" și boala cardiovasculară moștenită. Rolul proteinelor citoscheletice în cardiomiopatia dilatativă. Herz, 25, 168-175.

Feng, J., Yan, J., Buzin, CH, et al. (2002). Mutațiile genei distrofinei sunt asociate cu cardiomiopatie dilatată sporadică. Mol Genet Metab, 77, 119-126.

Feng, J., Yan, JY, Buzin, CH, et al. (2002). Scanarea mutației cuprinzătoare a genei distrofinei la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonsindromică legată de X. J Am Coll Cardiol, 40, 1120-1124.

Neustein, HB, Lurie, PR, Dahms, B., și colab. (1979). O cardiomiopatie recesivă legată de X cu mitocondrii anormale. Pediatrie, 64, 24-29.

Barth, PG, Scholte, HR, Berden, JA, et al. (1983). O boală mitocondrială legată de X care afectează mușchiul cardiac, mușchiul scheletic și leucocitele neutrofile. J Neurol Sci, 62, 327-355.

Schlame, M., Towbin, JA, Heerdt, PM, et al. (2002). Deficitul de tetralinoleoilcardiolipină în sindromul Barth. Ann Neurol, 51, 634-637.

Bione, S., D'Adamo, P., Maestrini, E., et al. (1996). O nouă genă legată de X, G4.5, este responsabilă pentru sindromul Barth. Nat Genet, 12, 385-389.

Bleyl, SB, Mumford, BR, Thompson, V., și colab. (1997). Neonatală, necompactarea letală a miocardului ventricularului stâng este alelică cu sindromul Barth. Am J Hum Genet, 61, 868-872.

Graber, HL, Unverferth, DV, Baker, PB și colab. (1986). Evoluția unei tulburări ereditare de conducere cardiacă și musculară: un studiu care implică o familie cu șase generații afectate. Circulaţie, 74, 21-35.

Tsubata, S., Bowles, KR, Vatta, M., et al. (2000). Mutații în gena delta-sarcoglicanului uman în cardiomiopatia dilatată familială și sporadică. J Clin Invest, 106, 655-662.

Karkkainen, S. și Peuhkurinen, K. (2007). Genetica cardiomiopatiei dilatate. Ann Med, 39, 91-107.

Towbin, JA și Bowles, NE (2006). Cardiomiopatie dilatată: o poveste despre proteinele citoscheletice și nu numai. J Cardiovasc Electrophysiol, 17, 919-926.

Olson, TM, Michels, VV, Thibodeau, SN, et al. (1998). Mutații de actină în cardiomiopatia dilatativă, o formă ereditară de insuficiență cardiacă. Science, 280, 750-752.

Kamisago, M., Sharma, SD, DePalma, SR, et al. (2000). Mutații în genele proteinei sarcomere ca cauză a cardiomiopatiei dilatate. N Engl J Med, 343, 1688-1696.

Li, D., Tapscoft, T., Gonzalez, O., et al. (1999). Mutația desmin responsabilă pentru cardiomiopatia dilatată idiopatică. Tiraj, 100, 461-464.

Ozawa, E., Mizuno, Y., Hagiwara, Y., et al. (2005). Biologia moleculară și celulară a complexului sarcoglican. Muscle Nerve, 32, 563-576.

Wheeler, MT, Allikian, MJ, Heydemann, A., și colab. (2004). Spasmul vascular extrinsec al celulelor musculare netede apare din degenerarea cardiomiocitelor în cardiomiopatia cu deficit de sarcoglican. J Clin Invest, 113, 668-675.

Olson, TM, Illenberger, S., Kishimoto, NY, et al. (2002). Mutațiile metavinculinei modifică interacțiunea actinei în cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 105, 431-437.

Maeda, M., Holder, E., Lowes, B., et al. (1997). Cardiomiopatie dilatată asociată cu deficiența proteinei citoscheletice metavinculină. Tiraj, 95, 17-20.

Chang, AN și Potter, JD (2005). Mutații ale proteinei sarcomere în cardiomiopatia dilatativă. Heart Fail Rev, 10, 225-235.

Schmitt, JP, Semsarian, C., Arad, M., et al. (2003). Consecințele supraîncărcării cu presiune asupra cardiomiopatiei hipertrofice induse de mutația proteinei sarcomerului. Circulation, 108, 1133-1138.

Haghighi, K., Kolokathis, F., Pater, L., et al. (2003). Nulul fosfolambanului uman duce la cardiomiopatie dilatată letală, dezvăluind o diferență critică între șoarece și om. J Clin Invest, 111, 869-876.

Olson, TM, Kishimoto, NY, Whitby, FG, et al. (2001). Mutațiile care modifică sarcina de suprafață a alfa-tropomiozinei sunt asociate cu cardiomiopatia dilatativă. J Mol Cell Cardiol, 33, 723-732.

Pyle, WG și Solaro, RJ (2004). La intersecția semnalizării miocardice: rolul discurilor Z în semnalizarea intracelulară și funcția cardiacă. Circ Res, 94, 296-305.

Knoll, R., Hoshijima, M., Hoffman, HM, și colab. (2002). Mașinile cu senzori mecanici de întindere cardiacă implică un complex de disc Z care este defect într-un subset de cardiomiopatie dilatativă umană. Cell, 111, 943-955.

Arber, S., Hunter, JJ, Ross, J., Jr., și colab. (1997). Șoarecii cu deficit de MLP prezintă o perturbare a organizării citoarhitecturale cardiace, cardiomiopatie dilatată și insuficiență cardiacă. Cell, 88, 393-403.

Zolk, O., Caroni, P., & Bohm, M. (2000). Scăderea expresiei MLP a proteinei din domeniul LIM cardiac în insuficiența cardiacă cronică umană. Circulation, 101, 2674-2677.

Vatta, M., Mohapatra, B., Jimenez, S., et al. (2003). Mutații în Cypher/ZASP la pacienții cu cardiomiopatie dilatată și necompactare ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 42, 2014-2027.

Granzier, HL și Labeit, S. (2004). Proteina gigantică titina: un jucător major în mecanica miocardică, semnalizare și boală. Circ Res, 94, 284-295.

Gerull, B., Gramlich, M., Atherton, J., și colab. (2002). Mutațiile TTN, care codifică titina filamentului muscular gigant, provoacă cardiomiopatie dilatativă familială. Nat Genet, 30, 201-204.

Fatkin, D., MacRae, C., Sasaki, T., et al. (1999). Mutații missens în domeniul tijei al genei lamin A/C ca cauze ale cardiomiopatiei dilatate și bolii sistemului de conducere. NEngl J Med, 341, 1715-1724.

Brodsky, GL, Muntoni, F., Miocic, S., et al. (2000). Mutația genei Lamin A/C asociată cu cardiomiopatie dilatată cu implicare variabilă a mușchilor scheletici. Circulation, 101, 473-476.

Stuurman, N., Heins, S., & Aebi, U. (1998). Lamine nucleare: structura, asamblarea și interacțiunile lor. J Struct Biol, 122, 42-66.

Bonne, G., Di Barletta, MR, Varnous, S., et al. (1999). Mutațiile genei care codifică lamina A/C provoacă distrofie musculară Emery-Dreifuss autosomal dominantă. Nat Genet, 21, 285-288.

Raffaele Di Barletta, M., Ricci, E., Galluzzi, G., et al. (2000). Diferite mutații ale genei LMNA provoacă distrofie musculară Emery-Dreifuss autozomal dominantă și autozomal recesivă. Am J Hum Genet, 66, 1407-1412.

Muchir, A., Bonne, G., van der Kooi, AJ, et al. (2000). Identificarea mutațiilor în gena care codifică laminele A/C în distrofia musculară autozomal dominantă a centurii membrelor cu tulburări de conducere atrioventriculară (LGMD1B). Hum Mol Genet, 9, 1453-1459.

Decostre, V., Ben Yaou, R., & Bonne, G. (2005). Laminopatii care afectează mușchii scheletici și cardiaci: aspecte clinice și fiziopatologice. Acta Myol, 24, 104-109.

Taylor, MR, Slavov, D., Gajewski, A., et al. (2005). Mutația genei timopoietină (polipeptidă 2 asociată laminei) asociată cu cardiomiopatie dilatativă. Hum Mutat, 26, 566-574.

Badorff, C., Lee, GH, Lamphear, BJ, et al. (1999). Proteaza enterovirală 2A scindează distrofina: dovezi ale perturbării citoscheletice într-o cardiomiopatie dobândită. Nat Med, 5, 320-326.

Xiong, D., Lee, GH, Badorff, C., și colab. (2002). Deficitul de distrofină crește semnificativ cardiomiopatia indusă de enterovirus: o predispoziție genetică la bolile cardiace virale. Nat Med, 8, 872-877.

Vatta, M., Stetson, SJ, Jimenez, S., și colab. (2004). Normalizarea moleculară a distrofinei în ventriculul stâng și drept defectuos al pacienților tratați cu dispozitive de asistență ventriculară de tip flux pulsatil sau continuu. J Am Coll Cardiol, 43, 811-817.

Winchester, B., Bali, D., Bodamer, OA, et al. (2008). Metode pentru un diagnostic de laborator prompt și de încredere al bolii Pompe: raport de la o reuniune internațională de consens. Mol Genet Metab, 93, 275-281.

Cable, WJ, Kolodny, EH și Adams, RD (1982). Boala Fabry: afectarea funcției autonome. Neurologie, 32, 498-502.

Sugie, K., Yamamoto, A., Murayama, K., et al. (2002). Caracteristicile clinicopatologice ale bolii Danon confirmate genetic. Neurologie, 58, 1773-1778.

Yang, Z., McMahon, CJ, Smith, LR, şi colab. (2005). Boala Danon ca o cauză subrecunoscută a cardiomiopatiei hipertrofice la copii. Circulaţie, 112, 1612-1617.

Arad, M., Benson, DW, Perez-Atayde, AR, et al. (2002). Mutațiile AMP kinazei active în mod constitutiv provoacă boala de stocare a glicogenului, mimând cardiomiopatia hipertrofică. J Clin Invest, 109, 357-362.

D'Ancona, GG, Wurm, J., & Croce, CM (1979). Genetica glicogenozei de tip II: atribuirea genei umane pentru alfa-glucozidaza acidă la cromozomul 17. Proc Natl Acad Sci USA, 76, 4526-4529.

Beratis, NG, LaBadie, GU, & Hirschhorn, K. (1983). Heterogenitatea genetică în deficitul de alfa-glucozidază acidă. Am J Hum Genet, 35, 21-33.

Zhong, N., Martiniuk, F., Tzall, S., şi colab. (1991). Identificarea unei mutații missense într-o alela a unui pacient cu boala Pompe și utilizarea digestiei endonucleazei a ARN-ului amplificat cu PCR pentru a demonstra lipsa exprimării ARNm de la a doua alela. Am J Hum Genet, 49, 635-645.

Kishnani, PS, Steiner, RD, Bali, D., et al. (2006). Ghid de diagnostic și management al bolii Pompe. Genet Med, 8, 267-288.

Masson, C., Cisse, I., Simon, V., et al. (2004). Boala Fabry: o revizuire. Coloana vertebrală a osului articular, 71, 381-383.

Colucci, WS, Lorell, BH, Schoen, FJ și colab. (1982). Cardiomiopatie obstructivă hipertrofică datorată bolii Fabry. N Engl J Med, 307, 926-928.

Broadbent, JC, Edwards, WD, Gordon, H., și colab. (1981). Cardiomiopatie Fabry la femeie confirmată prin biopsie endomiocardică. Mayo Clin Proc, 56, 623-628.

Bishop, TR, Frelin, LP și Boyer, SH (1986). Secvența de nucleotide a ADNc al acidului delta-aminolevulinic dehidratat al ficatului de șobolan. Nucleic Acids Res, 14, 10115.

Eng, CM, Niehaus, DJ, Enriquez, AL, et al. (1994). Boala Fabry: douăzeci și trei de mutații, inclusiv modificări ale CpG de sens și antisens și identificarea unui punct fierbinte de deleție în gena alfa-galactozidazei A. Hum Mol Genet, 3, 1795-1799.

Nakao, S., Takenaka, T., Maeda, M., şi colab. (1995). O variantă atipică a bolii Fabry la bărbații cu hipertrofie ventriculară stângă. N Engl J Med, 333, 288-293.

Sachdev, B., Takenaka, T., Teraguchi, H., et al. (2002). Prevalența bolii Andersen-Fabry la pacienții de sex masculin cu cardiomiopatie hipertrofică cu debut tardiv. Circulation, 105, 1407-1411.

Weidemann, F., Niemann, M., Breunig, F., și colab. (2009). Efectele pe termen lung ale terapiei de substituție enzimatică asupra cardiomiopatiei Fabry: dovezi pentru un rezultat mai bun cu un tratament precoce. Circulation, 119, 524-529.

Danon, MJ, Oh, SJ, DiMauro, S., și colab. (1981). Boala de stocare a glicogenului lizozomal cu maltază acidă normală. Neurologie, 31, 51-57.

Nishino, I., Fu, J., Tanji, K., et al. (2000). Deficitul primar de LAMP-2 cauzează cardiomiopatie vacuolară și miopatie legată de X (boala Danon). Nature, 406, 906-910.

Charron, P., Villard, E., Sebillon, P., et al. (2004). Boala Danon ca cauză a cardiomiopatiei hipertrofice: un studiu sistematic. Inima, 90, 842-846.

Cheung, AT, Wang, J., Ree, D., și colab. (2000). Factorul de necroză tumorală-alfa induce rezistența hepatică la insulină la șobolanii obezi Zucker (fa/fa) prin interacțiunea tirozin fosfatazei legate de antigenul leucocitar cu kinaza de adeziune focală. Diabet, 49, 810-819.

Gollob, MH, Green, MS, Tang, AS, și colab. (2001). Identificarea unei gene responsabile de sindromul familial Wolff-Parkinson-White. N Engl J Med, 344, 1823-1831.

Blair, E., Redwood, C., Ashrafian, H., et al. (2001). Mutațiile din subunitatea gamma (2) a protein kinazei activate de AMP provoacă cardiomiopatie hipertrofică familială: dovezi pentru rolul central al compromisului energetic în patogeneza bolii. Hum Mol Genet, 10, 1215-1220.

Arad, M., Moskowitz, IP, Patel, VV, et al. (2003). Șoarecii transgenici care supraexprimă mutantul PRKAG2 definesc cauza sindromului Wolff-Parkinson-White în cardiomiopatia de stocare a glicogenului. Circulation, 107, 2850-2856.

Attardi, G. (1986). Elucidarea genomului mitocondrial uman: o perspectivă istorică. BioEssays, 5, 34-39.

Clarke, A. (1990). Genomul mitocondrial: defecte, boală și evoluție. J Med Genet, 27, 451-456.

Anderson, S., Bankier, AT, Barrell, BG, et al. (1981). Secvența și organizarea genomului mitocondrial uman. Nature, 290, 457-465.

Petty, RK, Harding, AE și Morgan-Hughes, JA (1986). Caracteristicile clinice ale miopatiei mitocondriale. Brain, 109 (pt 5), 915-938.

Vogel, H. (2001). Miopatiile mitocondriale și rolul patologului în era moleculară. JNeuropathol Exp Neurol, 60, 217-227.

Wallace, DC, Zheng, XX, Lott, MT și colab. (1988). Encefalomiopatia mitocondrială familială (MERRF): caracterizarea genetică, fiziopatologică și biochimică a unei boli ADN mitocondrial. Cell, 55, 601-610.

Capaldi, RA, Halphen, DG, Zhang, YZ, et al. (1988). Complexitatea și specificitatea tisulară a lanțului respirator mitocondrial. J Bioenerg Biomembr, 20, 291-311.

Channer, KS, Channer, JL, Campbell, MJ și colab. (1988). Cardiomiopatie în sindromul Kearns-Sayre. Br Heart J, 59, 486-490.

Poulton, J., Deadman, ME, Ramacharan, S., et al. (1991). Deleții ale liniei germinale ale ADNmt în miopatia mitocondrială. Am J Hum Genet, 48, 649-653.

Moraes, CT, Schon, EA, DiMauro, S., și colab. (1989). Heteroplasmia genomilor mitocondriali în culturi clonale de la pacienți cu sindrom Kearns-Sayre. Biochem Biophys Res Commun, 160, 765-771.

Suomalainen, A., Kollmann, P., Octave, JN, et al. (1993). Cuantificarea ADN-ului mitocondrial care poartă mutația punctuală tARN(8344Lys) în epilepsia mioclonală și boala cu fibre roșii zdrențuite. Eur J Hum Genet, 1, 88-95.

Shoffner, JM, Lott, MT, Lezza, AM și colab. (1990). Epilepsia mioclonică și boala fibrelor roșii zdrențuite (MERRF) sunt asociate cu o mutație a ARNt (Lys) ADN mitocondrial. Cell, 61, 931-937.

Fukuhara, N. (1995). Caracteristicile clinicopatologice ale MERRF. Nervul muscular, 3, S90-S94.

Chin, TK, Perloff, JK, Williams, RG și colab. (1990). Necompactarea izolată a miocardului ventricularului stâng. Un studiu pe opt cazuri. Circulation, 82, 507-513.

Stollberger, C. și Finsterer, J. (2004). Hipertrabeculare/necompactare ventriculară stângă. J Am Soc Echocardiogr, 17, 91-100.

Pignatelli, RH, McMahon, CJ, Dreyer, WJ și colab. (2003). Caracterizarea clinică a necompacției ventriculare stângi la copii: o formă relativ comună de cardiomiopatie. Circulation, 108, 2672-2678.

Stollberger, C., Finsterer, J. și Blazek, G. (2002). Hipertrabecularea/necompacția ventriculului stâng și asocierea cu anomalii cardiace suplimentare și tulburări neuromusculare. Am J Cardiol, 90, 899-902.

Ichida, F., Hamamichi, Y., Miyawaki, T., et al. (1999). Caracteristicile clinice ale necompacției izolate a miocardului ventricular: curs clinic pe termen lung, proprietăți hemodinamice și fond genetic. J Am Coll Cardiol, 34, 233-240.

Scaglia, F., Towbin, JA, Craigen, WJ, și colab. (2004). Spectrul clinic, morbiditatea și mortalitatea la 113 copii și adolescenți cu boală mitocondrială. Pediatrie, 114, 925-931.

Hershberger, RE, Lindenfeld, J., Mestroni, L., et al. (2009). Evaluarea genetică a cardiomiopatiei - un ghid de practică al Societății de insuficiență cardiacă din America. J Card Fail, 15, 83-97.

Mogensen, J., & Arbustini, E. (2009). Cardiomiopatie restrictivă. Curr Opin Cardiol, 24, 214-220.

Marcus, FI, Zareba, W., Calkins, H., et al. (2009). Prezentare clinică și evaluare diagnostică a cardiomiopatiei/displaziei ventriculare drepte aritmogene: rezultate din studiul multidisciplinar nord-american. Ritmul inimii, 6, 984-992.

Steriotis, AK, Bauce, B., Daliento, L., et al. (2009). Model electrocardiografic în cardiomiopatia ventriculară dreaptă aritmogenă. Am J Cardiol, 103, 1302-1308.

Asimaki, A., Tandri, H., Huang, H., și colab. (2009). Un nou test de diagnostic pentru cardiomiopatia ventriculară dreaptă aritmogenă. N Engl J Med, 360, 1075-1084.

Casolo, G., Di Cesare, E., Molinari, G., et al. (2004). Studiul diagnostic al cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene prin rezonanță magnetică cardiovasculară (CMR). Declarație de consens. Radiol Med, 108, 39-55.

Saffiz, JE (2009). Cardiomiopatie aritmogenă și anomalii ale cuplării celulă la celulă. Ritmul cardiac, 6, S62-S65.

Uzumcu, A., Norgett, EE, Dindar, A., et al. (2006). Pierderea desmoplakinei izoforme I cauzează cardiomiopatie cu debut precoce și insuficiență cardiacă într-un sindrom asemănător Naxos. J Med Genet, 43, e5.

Tiso, N., Salamon, M., Bagattin, A., et al. (2002). Legarea canalului de calciu RyR2 la proteina sa de intrare FKBP12.6 este afectată în mod opus de mutațiile ARVD2 și VTSIP. Biochem Biophys Res Commun, 299, 594-598.

Kannankeril, PJ, Mitchell, BM, Goonasekera, SA, et al. (2006). Șoarecii cu mutația receptorului cardiac de rianodină R176Q prezintă tahicardie ventriculară indusă de catecolamine și cardiomiopatie. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 12179-12184.

Grossmann, KS, Grund, C., Huelsken, J., și colab. (2004). Necesarul de plakofiline 2 pentru morfogeneza inimii și formarea joncțiunii cardiace. J Cell Biol, 167, 149-160.

Ruiz, P., Brinkmann, V., Ledermann, B., și colab. (1996). Mutația țintită a placoglobinei la șoareci dezvăluie funcțiile esențiale ale desmozomilor din inima embrionară. J Cell Biol, 135, 215-225.

Whittock, NV, Eady, RA și McGrath, JA (2000). Organizarea genomică și amplificarea genei plakoglobinei umane (JUP). Exp Dermatol, 9, 323-326.

Kaplan, SR, Gard, JJ, Carvajal-Huerta, L., et al. (2004). Patologia structurală și moleculară a inimii în sindromul Carvajal. Cardiovasc Pathol, 13, 26-32.

CAPITOLUL 28

Hipertensiunea arterială, dacă este definită pur și simplu de criteriile JNC (Comitetul Național Comun) ca o tensiune arterială sistemică (TA) mai mare de 140/90 mm Hg, este prezentă la cel puțin o treime din populația SUA. Nouăzeci și unu la sută din cazurile de insuficiență cardiacă sunt precedate de hipertensiune arterială atunci când un nivel al TA de 140/90 mm Hg este utilizat ca unic criteriu de diagnostic. Hipertensiunea arterială este, astfel, cel mai important factor de risc modificabil pentru insuficiența cardiacă.1-2-3 Cu toate acestea, acum este evident că TA optimă a adulților peste 40 de ani este mai mică de 115/75 mm Hg și, în plus, creșterea riscului cardiovascular crește cu mult peste acest număr. prin urmare, BP este cel mai bine înțeleasă ca un biomarker al hipertensiunii arteriale ca boală. De fapt, o definiție a hipertensiunii arteriale independentă de pragurile TA a fost propusă de un Writing Group al Societății Americane de Hipertensiune.5 Pe parcursul acestei revizuiri, dacă nu se specifică altfel, termenul de hipertensiune va fi folosit pentru a se referi la starea de boală, mai degrabă decât ca o simplă creștere a TA mai mare de 140/90 mm Hg.

Hipertensiunea arterială este o boală a sistemului cardiovascular care se manifestă în primul rând ca o creștere a tensiunii arteriale sistemice și poate fi asociată cu dezvoltarea bolii miocardice (adică, cardiomiopatie). Există numeroase cauze ale creșterii tensiunii arteriale care implică factori genetici și de mediu. Insuficiența cardiacă nu este o boală, ci mai degrabă un sindrom clinic care se manifestă târziu în cursul unei cardiomiopatii. Cardiomiopatia hipertensivă este un proces fiziopatologic care poate duce la dezvoltarea insuficienței cardiace. Importanța insuficienței cardiace ca complicație a hipertensiunii arteriale se vede la vizualizarea istoriei naturale netratate.6

Prezența unei tensiuni arteriale în repaus mai mare de 140/90 mm Hg a fost definită ca hipertensiune în raportul JNC VI.7 Cu toate acestea, a devenit din ce în ce mai evident că TA susținută care depășește nivelul optim pentru un individ afectează organele țintă, inclusiv

inima. Pragul de abatere de la TA optimă nu a fost încă identificat, dar anomalii cardiovasculare, inclusiv creșterea masei ventriculare stângi și capacitate vasodilatatoare redusă, au fost demonstrate la descendenții normotensivi ai subiecților cu hipertensiune arterială, cu anomalii mai proeminente la cei cu doi părinți hipertensivi8. forma sa cea mai simplă rezultă din volumul de muncă crescut al inimii, o adevărată cardiomiopatie hiperergopatică.9

Hipertensiunea arterială există rareori pentru un timp prelungit fără asociere cu alți factori care modifică răspunsul miocardului. Acești factori includ genotipul, sexul și dimensiunea corpului și afecțiuni comorbide, cum ar fi boala coronariană, diabetul zaharat, obezitatea, consumul excesiv de alcool, activarea factorului neuroumoral [sistemul renină-angiotensină-aldosteron (RAAS), sistemul nervos simpatic (SNS)] și mulți alții. Hipertensiunea arterială devine astfel un factor important în producerea unei cardiomiopatii pluricauzale (cardiomiopatie rezultată din mai multe cauze) și insuficiență cardiacă rezultată; de fapt, cea mai mare parte a insuficienței cardiace este rezultatul cardiomiopatiei pluricauzale. Prin urmare, numai hipertensiunea arterială poate produce cardiomiopatie și insuficiență cardiacă, dar poate interacționa și cu alți factori importanți în creșterea riscului de a dezvolta boli și disfuncții miocardice.

EPIDEMIOLOGIE

O mare parte din ceea ce se știe cu privire la epidemiologia hipertensiunii arteriale și a insuficienței cardiace provine din studiul Framingham (vezi capitolul 22). Încă din 1972, hipertensiunea arterială (>140/90 mm Hg) a fost identificată ca fiind cea mai frecventă cauză.

funcţia ventriculară determinată prin ecocardiografie.14 Insuficienţa cardiacă diastolică a fost constatată la 51% dintre pacienţi iar hipertensiunea arterială a fost cauza de bază la 54% dintre aceşti subiecţi. Pacienţii de culoare neagră cu TA crescută prezintă un risc crescut de apariţie a insuficienţei cardiace (vezi capitolul 49). Într-un studiu pe 301 pacienţi de culoare neagră cu insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială sistemică a fost cauza cea mai frecventă și a fost cauza principală în 61%.15

Unele comorbidități comune care contribuie, împreună cu hipertensiunea arterială, la dezvoltarea cardiomiopatiei pluricauzale și a insuficienței cardiace sunt ateroscleroza coronariană, diabetul zaharat și consumul de alcool. Printre subiecții hipertensivi din studiul Framingham, infarctul miocardic, diabetul, hipertrofia ventriculară stângă și boala valvulară cardiacă au fost în continuare predictive pentru un risc crescut de insuficiență cardiacă atât la bărbați, cât și la femei10. duce la cardiomiopatie și insuficiență cardiacă peste ceea ce ar fi de așteptat de la oricare dintre ele singure.17-19 Consumul crescut de alcool poate juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea insuficienței cardiace la persoanele hipertensive.20

Fiziopatologia cardiomiopatiei hipertensive

Modificarea caracteristică care apare în inimă secundară unei creşteri cronice a TA arterială sistemică este hipertrofia ventriculară stângă (LVH). La un moment dat, hipertrofia încetează să mai fie de natură „fiziologică" și devine „patologică".21 Deşi caracteristicile HVS depind de numeroşi factori care includ vârsta, sexul, genotipul, influențele endocrine, autocrine și paracrine, ceea ce este esențial pentru dezvoltarea hipertrofiei ventriculare este reacția miocardului la creşterea presiunii secundare a presiunii peretelui.

Efectele mecanice ale hipertensiunii arteriale asupra ventriculului stâng. La indivizii cu tensiune arterială normală, factorii care s-au dovedit a influența masa ventriculară stângă sunt genotipul, sexul și mărimea corpului.22 Influența genetică asupra masei VS a fost demonstrată în studiile pe gemeni monozigoți și dizigoți și în studiile populației. Indicele de masă ventricular stâng este crescut la descendenții părinților cu hipertensiune arterială înainte ca presiunea arterială sistemică crescută să fie prezentă fie în repaus, fie în timpul efortului.8 Influența sexului asupra masei VS devine evidentă la pubertate și apoi persistă pe parcursul vârstei adulte. Mărimea corpului este importantă în determinarea masei VS, în special masa corporală slabă (75% din varianță). Toți determinanții anteriori ai masei VS influențează condițiile de încărcare ale ventriculului și sunt, prin urmare, stimuli hemodinamici pentru producerea LVH. Astfel, la o persoană normală, munca cardiacă (de exemplu, volumul stroke ori presiunea sistolica medie) este strâns legată de masa VS. Deoarece munca accidentului vascular cerebral este determinată de forța necesară pentru a depăși impedanța vasculară, este interesant că dezvoltarea insuficienței cardiace este legată mai mult de presiunea pulsului (o evaluare indirectă a complianței vasculare) decât de presiunea arterială medie sau infarct miocardic anterior.23 Aceasta reflectă o pierdere a elasticității arteriale proximale asociată cu o scădere a elastinei și o creștere a colagenului de tip 4. De asemenea, importantă este influența ritmului cardiac, care determină cantitatea de muncă efectuată în timp.

S-a sugerat că poate fi determinată o masă VS specifică sexului și că, teoretic, fiecare valoare a masei VS observată care depășește 100% din valoarea prezisă poate fi considerată anormal de crescută. Astfel, prin extensie, o TA care este mai mare decât „optima" poate, prin creșterea muncii cardiace, să fie asociată cu o creștere anormală a masei VS care, după criteriile actuale, poate să nu atingă pragul de „hipertrofie clinică".

Răspunsul adaptiv al ventriculului stâng la o sarcină de lucru crescută vizează în primul rând menținerea tensiunii normale a peretelui (vezi capitolul 15). Presupunând că ventriculul este o sferă sau elipsoid, tensiunea medie meridională a peretelui este definită ca forță pe unitate de suprafață care acționează la planul median al inimii în direcția apex la bază. Tensiunea meridiană sau longitudinală a peretelui (om) este o funcție a presiunii intracavitare (P), a razei interne a ventriculului (R) și a grosimii peretelui (h): (om = PR/2h). În timpul sistolei ventriculare normale, creșterile presiunii VS sunt egalate cu creșterea grosimii peretelui care rezultă din îngroșarea peretelui ventricular normal, menținând astfel tensiunea normală a peretelui. Cu toate acestea, atunci când există o

expunere la o creștere cronică a presiunii ventriculare, ca și în cazul TA crescută, creșterea grosimii peretelui și a masei musculare reprezintă o modificare structurală. Creșterea grosimii peretelui VS tinde să mențină stresul sistolic al peretelui (om) într-un interval îngust, în ciuda variațiilor în dimensiunea ventriculară sau presiunea sistolice. Există o relație inversă între presiunea sistolică a VS și raza/grosime (R/2h) sau raportul volum/masă final-diastolic.

Conceptul de stres al peretelui oferă un mijloc de interpretare a tiparelor de hipertrofie aparente la nivel anatomic brut. Aceste modele sunt remodelarea concentrică, hipertrofia concentrică și hipertrofia excentrică (vezi capitolul 15). Remodelarea concentrică este primul pas în restructurarea inimii și constă într-o creștere a grosimii peretelui față de dimensiunile telediastolice ale VS fără creșterea masei miocardice; acest model este evident în special în ventriculul stâng. Remodelarea se realizează printr-o rearanjare a celulelor miocardului astfel încât cavitatea ventriculară stângă să fie redusă în dimensiunea sa internă. Această remodelare concentrică, prin creșterea grosimii peretelui VS și reducerea diametrului camerei VS, menține tensiunea normală a peretelui în ciuda presiunii arteriale sistemice crescute.

Hipertrofia concentrică apare atunci când există o masă miocardică crescută cu dimensiuni interne ventriculare normale sau reduse. Hipertrofia excentrică apare atunci când ventriculul devine dilatat; masa miocardică calculată este crescută. Când se întâmplă acest lucru, ventriculul își pierde avantajul mecanic24-25 și dilatarea VS crește riscul de insuficiență cardiacă.26

Aspecte celulare biochimice și moleculare ale cardiomiopatiei hipertensive. Toate componentele miocardului - miocitele, celulele interstițiale și microcirculația - sunt implicate în procesul de remodelare miocardică a cardiomiopatiei hipertensive; elementele formate ale sângelui, inclusiv monocitele și macrofagele, pot juca, de asemenea, un rol în dezvoltarea cardiomiopatiei (vezi capitolul 11). Miocitele reprezintă aproximativ 25% din toate celulele miocardului, dar reprezintă 70% din masa miocardului. Numărul de miocite cardiace este determinat genetic și atinge o cantitate finală în primul an de la naștere, când activitatea mitotică încetează.26 Hipertrofia miocitelor apare ca răspuns la creșterea cronică a tensiunii peretelui sistolic produsă de creșterea tensiunii arteriale sistemice. Astfel forțele mecanice impuse de creșterea muncii miocardice oferă o bază pentru progresia bolii miocardice în hipertensiune arterială de la cardiomiopatie progresivă la apariția insuficienței cardiace.21,27-29 Inițial, hipertrofia miocitelor se realizează prin adăugarea de miofibrile în paralel, crescând astfel aria secțiunii transversale a peretelui individual. gene precoce imediate (leG), cum ar fi cele care codifică factori de transcripție, de exemplu, c-fos, c-myc, c-jun și egr-1.30-33 Răspunsul IEG este urmat de o expresie a unui model genetic fetal, care poate fi caracterizat prin reexprimarea ARNm ventricular pentru peptida natriuretică atrială (ANP), peptida natriuretică atrială (ANP), chain-myosinle musculare grele și p. a-actină. Ulterior, există o suprareglare a mai multor gene exprimate constitutiv, inclusiv vMLC-2 și a-

actina mușchiului cardiac (CM). Reglarea în jos a anumitor gene, cum ar fi canalul de eliberare a Ca2+ din reticulul sarcoplasmatic (SR) (receptorul de rianodină) și SR Ca2+-ATPaza-2 (SERCA-2), care sunt responsabile pentru ciclizarea Ca2+ în și din SR, apare, de asemenea, în această etapă a hipertrofiei miocitelor.

Interstițiul miocardului este esențial pentru remodelarea inimii care are loc în timpul procesului de dezvoltare a bolii cardiace hipertensive. Țesutul conjunctiv fibrilar, care constituie interstitiul miocardului, conține în principal colagen de tip I și III. Această rețea de colagen fibrilar menține arhitectura miocardului și oferă un mijloc de legare și orientare a miocitelor și este responsabilă pentru distribuirea stresului de umplere diastolică în tot ventriculul. O creștere anormală a colagenului (de exemplu, fibroză) poate fi responsabilă pentru creșterea rigidității miocardice (adică, pierderea complianței). Hipertensiunea arterială poate fi, de asemenea, asociată cu creșterea fibrozei interstițiale perivasculare. După o perioadă prelungită de hipertensiune arterială, se dezvoltă leziuni ale celulelor parenchimatoase și pierderea miocitelor, ceea ce duce la fibroză de înlocuire sau reparatoare ca răspuns la cicatricile microscopice rezultate din necroza miocitelor. Spre deosebire de hipertrofia miocitelor aparent benignă fără fibroză care se observă la sportivii care dezvoltă HVS fiziologică, biopsiile de la pacienții cu hipertensiune arterială și HVS demonstrează conținut crescut de colagen și fibroză extinsă; gradul acestei fibroze este un determinant critic al severității disfuncției diastolice. A fost raportată o corelație inversă între volumul de umplere diastolică și procentul de fibroză miocardică evaluată prin biopsie endomiocardică.34

Un studiu care a explorat modificările fibrotice ale insuficienței cardiace diastolice (DHF) a împărțit 86 de pacienți hipertensivi în grupuri în funcție de prezența DHF (32 cu, 54 fără) și amploarea disfuncției diastolice (20 cu funcție normală, 38 cu relaxare afectată, 10 cu pseudonormalizare și 16 cu umplere restrictivă). Nivelurile serice de telopeptide carboxi-terminale de procolagen tip I, telopeptide carboxi-terminale de procolagen de tip I, propeptide amino-terminale de procolagen de tip III, MMP-2 și MMP-9 ($P < 0,001$ pentru toți, controlate pentru vârstă și sex) au fost mai mari la pacienții cu DHF decât la cei fără (vezi capitolele 5 și 14). Când rezultatele au fost controlate pentru vârstă și sex, nivelurile serice de telopeptide carboxi-terminale de procolagen de tip I, inhibitor tisular al MMP-1, propeptidă amino-terminală de procolagen de tip III (toate $P < 0,001$), telopeptide carboxi-terminale de procolagen de tip I ($P = 0,008$) și = în faza MMP-23P mai severă au fost mai severe. disfuncție. În fazele disfuncției diastolice, telopeptida serică carboxi-terminală de procolagen tip I, propeptidă amino-terminală de procolagen de tip III, MMP-2 și MMP-9 au fost crescute la cei cu DHF comparativ cu cei fără DHF (toate $P < 0,001$), demonstrând astfel fibroza activă.35 Procesul nu guvernează bine această fibroză. Stimularea fibroblastelor este esențială pentru fibroza reactivă și reparatorie. Datele recente au sugerat că aldosteronul mineralocorticoid poate fi important pentru activarea fibroblastelor.36 Tratamentul cu spironolactonă antagonist aldosteron (25 mg/zi) a îmbunătățit dovezile ecocardiografice ale disfuncției diastolice la pacienții cu boală cardiacă hipertensivă.37

Vasele coronariene cu un diametru luminal mai mic de 100 pm constituie vasele de rezistență ale miocardului și controlează în principal fluxul sanguin coronarian. Deoarece aceste vase cuprind mai mult de 70% din arborele arterial intramural, rarefacția sau creșterea inadecvată în raport cu hipertrofia miocitelor ar putea diminua furnizarea de oxigen și substrat în ciuda necesității crescute din cauza hipertrofiei. Demonstrarea efectivă a modificărilor microvaselor în hipertensiune arterială a fost oarecum controversată; totuși, majoritatea dovezilor indică remodelarea vaselor, inclusiv hiperplazia celulelor musculare netede, edem și conținut crescut de colagen și alte componente ale matricei.38 Sunt implicați stimularea hormonală și factorii de creștere (de exemplu, RAAS). Modificările circulației coronariene contribuie la ischemia miocardică, atât cu cât și fără prezența bolii coronariene epicardice.

Prezentări clinice ale cardiomiopatiei hipertensive

Calea de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă implică LVH, interacțiuni cu comorbiditățile și remodelarea cardiacă. Prezentarea clinică poate fi unul dintre mai multe fenotipuri intermediare.

Hipertrofie ventriculară stângă. Cea mai precoce indicație clinică a cardiomiopatiei hipertensive este detectarea HVS asimptomatică. LVH este, așa cum s-a discutat anterior, inițial adaptativ, deoarece permite menținerea stresului normal al peretelui sistolic, scurtarea fibrelor și volumul stroke. Într-un grup mare de pacienți cu HVS definită ECG înrolați în studiul LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension), 19% au avut geometrie normală, 11% au avut remodelare concentrică, 47% au avut hipertrofie excentrică și 23% au avut hipertrofie concentrică. +/- RV5-6 >38 mm) identifică pacienții hipertensivi cu o prevalență mai mare de 70% a HVS anatomică documentată prin ecocardiografie, permițând identificarea precisă a stării de risc ridicat prin această tehnică utilizată în mod obișnuit.40,41.

LVH este mai strâns legată de BP de 24 de ore decât de BP40 ocazional (de birou); chiar și creșteri tranzitorii ale presiunii pot provoca HVS.42 Cu toate acestea, prezența „hipertensiunii de haină albă” nu duce neapărat la anomalii cardiace structurale sau funcționale majore,43, dar poate face acest lucru.44 Prezența HVS prin ECG prezice dezvoltarea insuficienței cardiace în anii următori. În substudiul ecocardiografic al studiului LIFE, LVH inadecvată (masa VS observată/previzată >128%) a avut o incidență mai mare a scăderii funcției sistolice VS.45

438 Insuficiența cardiacă în cardiomiopatia hipertensivă. Prezentarea clinică a cardiomiopatiei hipertensive urmărește modificările morfologice și funcționale asociate cu hipertrofia și remodelarea ventriculară. Chiar dacă hipertensiunea arterială este asociată cu modificări ale funcției ventriculare drepte, manifestările clinice implică modificări pri-

CH 28 marily în ventriculul stâng.

Insuficiență cardiacă cu funcție sistolică conservată (disfuncție diastolică). Insuficiența cardiacă poate fi prezentă clinic la pacienții cu hipertensiune arterială atunci când măsurarea funcției sistolice este normală (vezi capitolele 14 și 48). Asemenea prezentări se pot datora disfuncției diastolice care au ca rezultat umplerea afectată a ventriculului stâng din cauza lusitropiei scăzute (incapacitatea ventriculului de a se relaxa corespunzător). La pacienții cu edem pulmonar acut asociat cu hipertensiune arterială și cu o FEVS normală (>0,50), edemul se datorează exacerbarii disfuncției diastolice prin creșterea presiunii arteriale sistemice și a volumului intravascular și nu disfuncției sistolice tranzitorii sau insuficienței mitrale46. hipertrofie. Pacienții sunt de obicei conștienți de simptome la efort, dar simptomele crescânde devin evidente în repaus.47 Simptomele disfuncției diastolice sunt asociate cu presiuni anormale de umplere diastolică necesare umplerii ventriculului stâng, care duc la edem pulmonar interstițial sau care limitează umplerea ventriculară și astfel compromit debitul cardiac. Aceste simptome sunt cele ale dispneei și oboselii. Mai mult, miocardul hipertrofiat patologic este un substrat pentru aritmiile cardiace. Astfel, palpitațiile pot fi un simptom al cardiomiopatiei hipertensive. Examenul fizic poate evidenția distensie venoasă jugulară, raluri pulmonare, un impuls cardiac apical anormal (ocazional bifid) și un zgomot de galop anormal precoce (protodiastolic, S3) sau tardiv (atrial, S4). Un impuls apical cardiac mai deplasat lateral, o hipertensiune venoasă mai sistemică și edem periferic caracterizează de obicei cardiomiopatia hipertensivă avansată asociată cu remodelarea ventriculară excentrică.

Disfuncția sistolică și insuficiența cardiacă asociate cu cardiomiopatia hipertensivă se pot dezvolta în cele din urmă târziu, ca o complicație a procesului hipertensiv. Desi functia sistolica in repaus ramane normala la hipertensivi pentru o perioada considerabila de timp chiar si atunci cand HVS este prezenta, disfunctia sistolica poate deveni mai evidenta in timpul exercitiului.48 Astfel, in timp ce disfunctia diastolica poate fi prezenta, este acelasi miocard in sistola si diastola - anormal in ambele cazuri.

Hipertensiune arterială și cardiomiopatie pluricauzală

Ischemia miocardică, boală coronariană și hipertensiune arterială. Ischemia miocardică poate fi prezentă la pacienții cu hipertensiune arterială în fața arterelor coronare normale prin angiografie din cauza bolii vaselor mici, așa cum a fost elaborată mai devreme.49 Prin urmare, pacienții cu hipertensiune arterială prezintă adesea simptome de disconfort toracic care nu se datorează obstrucției arterei coronare epicardice. Cu toate acestea, hipertensiunea arterială este un factor de risc pentru dezvoltarea aterosclerozei coronariene. Contribuția hipertensiunii arteriale la progresia disfuncției ventriculare în fața aterosclerozei coronariene și a complicațiilor ulterioare, inclusiv ischemia miocardică tranzitorie și infarctul miocardic, este considerabilă (vezi capitolul 23).

Ischemia miocardică produsă de obstrucția epicardică aterosclerotică a arterelor coronare este agravată de prezența cardiomiopatiei hipertensive. Cardiomiopatia hipertrofică crește rezistența la fluxul sanguin peste peretele miocardic; deoarece există o tensiune crescută a peretelui, perfuzia subendocardică este afectată și acest lucru poate contribui la ischemia miocardică tranzitorie și la asomarea miocardică. S-a demonstrat că creșterea impedanței ventriculare la ejecție prin perfuzia de metoxamină pe o perioadă de 4 ore produce o expansiune relativă și o subțiere a infarctului în faza incipientă a vindecării infarctului la câini.

Infarctul miocardic are ca rezultat pierderea segmentară a miocardului care are ca rezultat creșterea sarcinii fizice pentru miocardul rămas.52-54 Remodelarea ventriculară care urmează infarctului miocardic care apare într-o inimă cu cardiomiopatie hipertensivă trebuie să se confrunte cu creșterea tensiunii peretelui, acum secundară atât dilatației ventriculare, cât și creșterii presiunii arteriale deja prezente în hipertrofii nepatologice. miocardului. Cardiomiopatia hipertrofică hipertensivă este asociată cu creșterea morbidității și mortalității după infarctul miocardic. Mai mult, studiile de necropsie au arătat o corelație pozitivă între antecedentele de hipertensiune arterială sistemică și expansiunea și ruptura ventriculară. Astfel, atât datele experimentale, cât și cele clinice demonstrează efectele puternice ale aspectelor mecanice ale hipertensiunii arteriale în complicațiile aterosclerozei coronariene.

Interacțiunile diabetului zaharat cu hipertensiunea arterială în insuficiența cardiacă. Diabetul zaharat este asociat cu dezvoltarea cardiomiopatiei independent de creșterea aterosclerozei observată adesea la acești pacienți. Riscul de insuficiență cardiacă este mult crescut la pacienții diabetici (vezi capitolul 26), după cum evidențiază datele din Framingham Heart Study.55 În acest studiu, pacienții diabetici de sex masculin au avut o rată de incidență de peste două ori mai mare a insuficienței cardiace comparativ cu cohortele nediabetice, în timp ce femeile diabetice au prezentat un risc crescut de cinci ori. Cardiomiopatia diabetului zaharat este semnificativ crescută în prezența presiunii arteriale sistemice crescute.18-19 Mecanismele de producere a cardiomiopatiei diabetice includ creșterea stresului oxidativ, glicozilarea neenzimatică a proteinelor, modificări ale semnalizării intracelulare și anomalii ale metabolismului miocardic. pacienţi diabetici asimptomatici şi pot fi urmate de dezvoltarea insuficienţei cardiace clinice.56

Prevenirea și Tratamentul Hipertensivului

Cardiomiopatie și insuficiență cardiacă

Prevenirea insuficienței cardiace în hipertensiune arterială. Se pune un accent sporit pe strategiile preventive pentru a reduce incidența și prevalența insuficienței cardiace. Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association (ACC/AHA) Ghidurile pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace descriu criteriile pentru patru stadii de insuficiență cardiacă (adică AD).57 Stadiile A și B nu sunt cu adevărat insuficiență cardiacă, ci mai degrabă stadiile incipiente ale cardiomiopatiei.

În special, hipertensiunea (stadiul A) și hipertrofia ventriculară stângă (stadiul B) sunt antecedente importante pentru dezvoltarea insuficienței cardiace (Tabelul 28-1).

S-a sugerat că doar tratamentul hipertensiunii arteriale poate duce la o reducere a riscului relativ de apariție a insuficienței cardiace cu aproximativ 50%58,59 (Figura 28-2). Efectul tratamentului hipertensiunii arteriale asupra dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții cu hipertensiune arterială sistolică izolată este izbitor. Riscul a fost redus cu 51% în studiul Swedish Trial of Old Persons Hypertension Trial (STOP) (Figura 28-3, A)60 și cu 55% în studiul Systolic Hypertension in Elderly Program (SHEP) (vezi Figura 28-3, B). medicamente antihipertensive, contribuția sa la mortalitate a scăzut considerabil.62,63 Reducerea riscului de insuficiență cardiacă prin tratarea hipertensiunii arteriale este ilustrată izbitor într-o meta-analiză a eficacității diferitelor terapii antihipertensive utilizate ca agenți de primă linie.64

La pacienții cu hipertensiune arterială, o reducere a masei VS în timpul tratamentului este un marker de prognostic favorabil care prezice un risc mai mic pentru evenimentele morbide cardiovasculare ulterioare. Astfel de

REZULTATE COMBINATE DIN ÎNCERILE DE TRATAMENT HTN*

SCADEREA EVENIMENTELOR (TRATATE COMPARAT
CU CONTROALE)!

*17 studii randomizate, controlate cu placebo (48.000 de subiecți) (14 studii bazate pe diuretice, 3 p-blocante)

Diferențele Ta.II semnificative statistic

FIGURA 28-2 Efectul tratamentului antihipertensiv asupra incidenței insuficienței cardiace, accidentelor vasculare cerebrale, deceselor cardiovasculare și evenimentelor de boală coronariană (48.000 de subiecți). (Modificat din Hebert PR, Moser M, Mayer, et al. Dovezi recente privind terapia medicamentoasă a hipertensiunii ușoare până la moderate și a riscului scăzut de boală coronariană. Arch Intern Med 1993;153[5]:578-581 și Moser M, Herbert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in Am hypertension treatment triol. 1996;27:1214-1218.)

o asociere este independentă de masa inițială a VS, clinica de bază și TA ambulatorie și gradul de reducere a TA.65

O încercare de a obține o perspectivă asupra importanței regresiei LVH asupra rezultatelor cardiovasculare a fost făcută cu Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE). Studiul a fost efectuat pe 9193 de participanți în vârstă de peste 55 de ani care aveau hipertensiune arterială și LVH ECG. Pacienții au fost randomizați la tratament fie cu losartan, fie pe bază de atenolol și au fost urmați timp de 4 ani. Reducerea

tensiunii arteriale a fost egală pentru ambele grupuri de tratament. Terapia pe bază de losartan a fost asociată cu o prevenire mai mare a morbidității și mortalității cardiovasculare și mai puține cazuri de diabet nou debut decât terapia pe bază de atenolol. O analiză cu indici ECG ai HVS ca covariabile variabile în timp a arătat o relație parțială (mai puțin de o treime) cu efectul tratamentului pe bază de losartan asupra rezultatului primar. Nu a existat nicio diferență între grupurile de tratament pe bază de losartan și atenolol pentru internarea în spital pentru insuficiență cardiacă.66

Totuși, dovezi suplimentare care susțin importanța critică a reducerii TA provin din studiul CARDIO-SIS67, în care 1111 pacienți non-diabetici și, prin urmare, cu risc mai scăzut, cu TA sistolice de 150 mm Hg sau mai mare au fost repartizați aleatoriu la o presiune sistolica țintă de 140 mm Hg sau la o țintă mai mică de 130 mm Hg. Medicamentele antihipertensive nu au fost specificate și au fost adaptate de medicul curant pentru a aduce individual pacientul la țintă. După randomizare, pacienții au fost urmăriți timp de 2 ani. Pe parcursul a 2 ani de observație, TA sistolică și diastolică au scăzut cu 23,5 mm Hg și, respectiv, 8,9 mm Hg în brațul de control obișnuit și 27,3 mm Hg și 10,4 mm Hg în brațul de control strâns. Obiectivul primar al HVS electrocardiografică a apărut la 17% dintre pacienții tratați la ținta obișnuită a TA sistolică și la 11,4% dintre pacienții tratați cu mai puțin de 130 mm Hg. Acest lucru s-a tradus într-o reducere semnificativă de 37% a riscului. Un obiectiv secundar prespecificat, un compus de deces din orice cauză, IM, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, fibrilație atrială, internare pentru insuficiență cardiacă, angină sau revascularizare coronariană, a apărut la 9,4% dintre persoanele tratate la ținta obișnuită și la 4,8% dintre cei tratați la un obiectiv de presiune sistolică mai scăzută.

Efectele medicamentelor antihipertensive specifice asupra cardiomiopatiei hipertensive. Reducerea TA de către medicamente cu mecanisme de acțiune diferite poate oferi indicii asupra importanței mecanismelor nehemodinamice în reducerea masei VS. O astfel de analiză confundă este observația că o reducere a TA și a masei VS poate rezulta numai din mijloace nonfarmacologice, iar reducerea rezultată a masei VS este similară cu cea obținută cu medicamentele antihipertensive.68 Astfel de constatări fac dificilă determinarea dacă diferitele clase de medicamente antihipertensive variază în capacitatea de a reduce LVH.

Mai multe meta-analize au sugerat că medicamentele de blocare a RAAS sunt mai eficiente în reducerea HVS decât alte clase.69-71 Reducerea TA la pacienții cu boală cardiacă hipertensivă are ca rezultat o scădere a masei VI. Astfel, a fost dificil de determinat dacă există un beneficiu suplimentar pentru o reducere suplimentară a masei VS la orice nivel de reducere a TA. În principiu, cu cât TA este mai mare și, prin urmare, beneficiul mai mare de pe urma reducerii TA, cu atât este mai mare dificultatea de a defini beneficiile specifice unei clase de medicamente în raport cu alta. Cu toate acestea, diureticele cu doze mari reduc riscul de apariție a insuficienței cardiace în comparație cu diureticele sau p-blocantele cu doze mici, dar cresc riscul de moarte subită.

Problemele eficacității cantitative a diferitelor clase de medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolii coronariene (CHD) și a accidentelor vasculare cerebrale și a celor care ar trebui să primească tratament, au fost abordate într-o meta-

analiză care a inclus 108 studii care au studiat diferențele de TA între medicamentul de studiu și placebo (sau grupul de control care nu a primit medicamentul de studiu) (studii privind diferența de BP) (Tabelul 28-2). Șapte studii cu trei grupuri randomizate s-au înscris în ambele categorii, totalizând 958.000 de subiecți.4 În studiile privind diferența de BP, p-blocantele au avut un efect special peste și peste cel datorat reducerii TA în prevenirea evenimentelor recurente de CHD la persoanele cu antecedente de CHD: reducerea riscului cu 29% (interval de încredere 95% comparativ cu IC 14% 142% (IC 14%). 11% până la 19%) în studiile cu alte medicamente. Efectul suplimentar a fost limitat la câțiva ani după infarctul miocardic, cu o reducere a riscului de 31% comparativ cu 13% la persoanele cu CHD fără infarct recent (P = 0,04). În celelalte studii privind diferența de BP (excluzând evenimentele CHD în studiile cu p-blocante la persoanele cu CHD), a existat o reducere cu 22% a evenimentelor CHD (17% până la 27%) și o reducere cu 41% (33% până la 48%) a accidentului vascular cerebral pentru o reducere a TA cu 10 mm Hg sistolice sau reduceri sistolice cu 5 mm Hg și 5 mm Hg similare cu 5 mm Hg și 5 mm Hg. 36% (accident vascular cerebral) așteptat pentru aceeași diferență în BP din meta-analiză studiului de cohortă, indicând faptul că beneficiul este explicat prin reducerea presiunii în sine. Cele cinci clase principale de medicamente (tiazide, p-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), blocante ale receptorilor de angiotensină (BRA) și blocante ale canalelor de calciu) au fost la fel de eficiente (în câteva puncte procentuale) în prevenirea evenimentelor coronare și a accidentelor vasculare cerebrale, cu excepția faptului că blocantele canalelor de calciu au avut un efect preventiv mai mare 0,85 până la 0,98). Reducerile procentuale ale CHD și accident vascular cerebral au fost similare la persoanele cu și fără boli cardiovasculare și indiferent de tensiunea arterială înainte de tratament (până la 110 mm Hg sistolic și 70 mm Hg diastolică). Atunci când aceste rezultate au fost combinate cu cele din alte studii, analiza a arătat că la persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani cu o presiune diastolică înainte de tratament de 90 mm Hg, trei medicamente la jumătate din doza standard în combinație au redus riscul de CHD cu aproximativ 46% și de accident vascular cerebral cu 62%; un medicament în doză standard a avut aproximativ jumătate din acest efect. Alte medicamente decât blocantele canalelor de calciu și p-blocantele necardioselective au redus incidența insuficienței cardiace cu 24% (19% până la 28%) și blocantele canalelor de calciu cu 19% (6% până la 31%). Cu excepția efectului protector suplimentar al p-blocantelor administrate la scurt timp după un infarct miocardic și a efectului suplimentar minor al blocantelor canalelor de calciu în prevenirea accidentului vascular cerebral, toate clasele de medicamente antihipertensive au o

TABELUL 28—2 Reducerea riscului de insuficiență cardiacă în funcție de tipul de tratament medicamentos

„Riscul relativ <1,0 indică o clasă specificată de medicamente care reduce riscul de insuficiență cardiacă; >1,0 crește riscul.

t Totalurile tuturor studiilor sunt mai mici decât totalurile pe coloană, deoarece un studiu a avut două grupuri tratate care împart același grup placebo.

Rezultatele sunt prezentate din 64 de studii privind diferența de tensiune arterială și 31 de studii de comparare a medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale.

(Retipărit cu permisiunea Law MR, Morris JK, Wald NJ. Utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a 147 de studii randomizate în contextul așteptărilor din studiile epidemiologice prospective. BMJ 2009;338:1245-1253.)

efect similar în reducerea evenimentelor CHD și a accidentului vascular cerebral pentru o anumită reducere a presiunii, excluzând astfel aparent alte efecte decât TA în sine. Reducerea proporțională a evenimentelor de boli cardiovasculare a fost aceeași sau similară, indiferent de TA pretratament și de prezența sau absența bolilor cardiovasculare existente. Scăderea presiunii sistolice cu 10 mm Hg sau a presiunii diastolice cu 5 mm Hg, utilizând oricare dintre clasele principale de medicamente, a redus evenimentele CHD (fatale și nonfatale) cu aproximativ un sfert și accidentul vascular cerebral cu aproximativ o treime, indiferent de prezența sau absența bolii vasculare și a TA pretratament. Insuficiența cardiacă este, de asemenea, redusă cu aproximativ 25%.

Cu toate acestea, în aceste studii, TA a fost măsurată ca presiunea manșetei brahiale; doar recent s-a recunoscut efectele diferențiale ale medicamentelor antihipertensive asupra presiunii aortice centrale și a impactului potențial al acestor diferențe în reducerile presiunii centrale asupra organelor țintă. Datele din Anglo-Cardiff Collaborative Trial II au demonstrat că factorii de risc cardiovascular afectează raportul presiunii pulsului și că presiunea centrală nu poate fi dedusă în mod fiabil din presiunea periferică. Aceste observații au sugerat că evaluarea presiunii centrale poate îmbunătăți identificarea și gestionarea pacienților cu risc cardiovascular crescut.73

Într-un studiu separat74, presiunea pulsului central a fost redusă semnificativ de perindopril, dihidropiridină lercanidipină și bendrofluazid, în timp ce atenololul nu a avut niciun efect. Lercanidipina a redus indicele de augmentare, în timp ce atenololul l-a crescut. Cu toate acestea, viteza undei pulsului aortic nu a fost modificată de niciunul dintre medicamente. De asemenea, s-a demonstrat că p-blocantele vasodilatatoare nebivolol reduc atât rezistența vasculară antebrațului, presiunea aortică centrală, cât și indicele de creștere într-o măsură mai mare decât p-blocantele nevasodilatatoare75-70 (Figura 28-4). O analiză din Strong Heart Study sugerează că măsurătorile neinvazive ale presiunii aortice centrale identifică mai îndeaproape prezența bolii vasculare, așa cum este detectată prin ecografie carotidiană, decât citirile standard ale presiunii brahiale și sunt, de asemenea, mai predictive ale rezultatelor. Artery Function Evaluation) substudiul ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial); important, presiunea pulsului central a fost asociată semnificativ cu un rezultat compozit post-hoc definit de evenimente/proceduri cardiovasculare totale și dezvoltarea insuficienței renale.78 În plus, la pacienții cu boală

renală în stadiu terminal, insensibilitatea presiunii aortice centrale la scăderea tensiunii arteriale este un predictor independent al mortalității.79

Hipertensiune arterială, diabet zaharat și insuficiență cardiacă. Înțelegerea managementului TA în diabet a început să se schimbe odată cu publicațiile din Marea Britanie Prospective Diabetes Study începând cu 199880,81 în care 1148 de diabetici hipertensivi au fost randomizați la controlul TA „strâns" (<150/85 mm Hg) versus „mai puțin strâns" (<180/105 mm Hg). În cadrul grupului de control „strâns", 400 de diabetici au fost repartizați cu inhibitori ai ECA și 358 pacienți cu p-blocante. Grupul de control „mai puțin strâns" (n = 390) nu a putut primi niciuna dintre aceste clase de medicamente. Decesele legate de diabet au fost reduse semnificativ la fel de bine cu p-blocantele ca și cu IECA. Cu toate acestea, grupul mai puțin controlat a avut semnificativ mai multe decese legate de diabet (P = 0,019). Nu a existat o reducere a mortalității de toate cauzele (P = 0,17) sau a infarctului miocardic (P = 0,13); cu toate acestea, a existat o reducere semnificativă a insuficienței cardiace (P = 0,0043), a accidentelor vasculare cerebrale (P = 0,013) și a bolii microvasculare (p = 0,0092) în grupul diabetic strict controlat. În plus, obiectivele microvasculare (insuficiență renală, deces, hemoragie vitroasă sau fotocoagulare) au fost reduse la fel de bine cu p-blocantele ca și cu IECA în grupul controlat strâns și mai puțin bine în grupul controlat mai puțin strâns. Acum se știe că beneficiile observate în UKPDS se extind la tensiunile arteriale mai mici de 110 mm Hg TA sistolice. Aceste constatări au fost întărite în continuare în SANDS folosind markerul surogat al grosimii intimale/mediale la indienii americani cu diabet zaharat de tip 2.82

Studii de tratare a hipertensiunii sistolice izolate: SHEP și Syst-Eur. TA sistolică este recunoscută ca un marker important pentru bolile cardiovasculare. Mortalitatea cardiovasculară globală este de două până la trei ori mai mare la diabetici în comparație cu nondiabeticii pentru fiecare nivel de presiune sistolice.10 Această observație a condus la așteptări pentru intervențiile TA la diabeticii cu hipertensiune sistolica izolată. Programul de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP) a arătat că o terapie pe bază de diuretice la diabetici a fost eficientă în insuficiența cardiacă prin insuficiență cardiacă cu 49% (vezi Figura 28-3, B) și prin reducerea evenimentelor cardiovasculare majore cu 34%, a accidentelor vasculare cerebrale cu 22% (nesemnificativ), a infarctelor miocardice nefatale și a evenimentelor coronariene fatale cu 5%%45. iar mortalitatea de toate cauzele cu 20% (nu este semnificativ).8 Analiza post-hoc a studiului Hypertension sistolice în Europa (SYS-EUR) a arătat că mortalitatea cardiovasculară globală a fost redusă la diabetici.83 Dihidropiridină nitrendipină administrată cu sau fără un IECA și/sau un diuretic a redus riscul de accident vascular cerebral la diabetici.

492 de diabetici cu 09% comparativ cu placebo (P = 0,02) și a redus evenimentele cardiace cu 57% (nu este semnificativ diferit față de placebo). Cu o analiză ajustată pentru diferențele inițiale, mortalitatea globală, mortalitatea cardiovasculară, evenimentele cardiovasculare și evenimentele de accident vascular cerebral și evenimentele cardiace au

fost toate semnificativ reduse la cei 492 de pacienți diabetici, dar nu și la cei 4203 pacienți nediabetici.

Procesul de tratament optim al hipertensiunii arteriale. Studiul HOT (Hypertension Optimal Treatment), un studiu prospectiv, deschis, orb (PROBE) de design, a inclus subiecți cu o presiune diastolică de 100 până la 115 mm Hg.84 Participanții au primit medicamente antihipertensive conform unui algoritm în care felodipină, fie un IECA, fie un nivel de p di-blocant, sau p. obiectivele tensiunii arteriale (<90 mm Hg, <85 mm Hg sau <80 mm Hg). În comparație cu obiectivul de tratament de mai puțin de 90 mm Hg față de mai puțin de 80 mm Hg, evenimentele cardiovasculare majore în rândul celor 1501 diabetici au fost reduse cu 51% (P = .005 pentru tendință), observație neexplicată prin tendința de reducere a infarctului miocardic (P = .11) și a accidentului vascular cerebral (P = .34). În plus, nu a existat o reducere semnificativă a mortalității generale (P = 0,008). Cu toate acestea, la subgrupul de pacienți cu diabet, a existat o reducere semnificativă cu ținte de presiune diastolică mai scăzute.

Studiu de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. Studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) a fost un studiu de proiectare factorial, dublu orb, randomizat, care a implicat 9541 de subiecți, care trebuiau să aibă cel puțin 55 de ani și să prezinte un risc mare de boală vasculară, care ar putea include boala coronariană, accident vascular cerebral, boală vasculară periferică sau diabet zaharat împreună cu un alt factor de risc (colesterolul HDL, colesterolul HDL scăzut, fumatul sau microalbuminurie documentată).85 Riscul de boală cardiovasculară a fost redus semnificativ atunci când 10 mg de ramipril au fost administrate o dată pe zi. A existat o reducere cu 22% a infarctului miocardic, a accidentului vascular cerebral și a deceselor cardiovasculare și a mortalității de orice cauză. Subgrupul diabetic (n = 3577) și pacienții cu microalbuminurie (n = 1950) tratați cu ramipril au beneficiat semnificativ față de grupul placebo.

Candesartan în insuficiența cardiacă - Evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM) - Studiu conservat. Un total de 3023 de pacienți cu simptome de insuficiență cardiacă și FEVS de 40% au primit candesartan (32 mg/zi) sau placebo timp de 30,0 luni.80 Candesartanul a redus TA cu o medie de 7/3 mm Hg și, atunci când a fost ajustat pentru covariabile, a redus valoarea primară.

obiectiv (decesul cardiovascular și spitalizarea insuficienței cardiace) cu 14%, o constatare de semnificație limită (P = 0,051). Deși nu a existat niciun efect asupra mortalității cardiovasculare, tratamentul cu candesartan a dus la o scădere semnificativă a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă.

I-PRESERVE. În studiul I-PRESERVE, 4128 de pacienți care aveau 60 de ani cu insuficiență cardiacă și FEVS mai mare de 45% au fost randomizați pentru a primi irbesartan (300 mg) sau placebo și au fost urmăriți timp de 49,5 luni87 (vezi Figura

28-4). Populația de pacienți a fost tipică pentru insuficiența cardiacă diastolică; vârsta medie a fost de 72 de ani, 60% erau femei, 88% aveau antecedente de hipertensiune arterială și 63% aveau o cauză hipertensivă pentru insuficiență cardiacă. Irbesartanul a redus TA cu o medie de 3,8/2,1 mm Hg. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește apariția obiectivului principal (deces sau spitalizare pentru cauze cardiovasculare), mortalitate, spitalizare pentru insuficiență cardiacă sau calitatea vieții.

Împreună cu CHARM-Preserved, acest studiu de inhibare a RAAS întărește din nou conceptul că gradul de control al TA, mai degrabă decât orice mecanism farmacologic specific de acțiune a medicamentului în absența unei reduceri semnificative a tensiunii arteriale, este factorul determinant al rezultatului clinic.

Valsartan în disfuncția diastolică (VALIDD). VALIDD a fost conceput pentru a aborda rolul disfuncției diastolice ca intermediar fiziopatologic important între hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă, testând posibilitatea ca inhibitorii RAAS, care pot reduce hipertrofia ventriculară și fibroza miocardică, să poată îmbunătăți funcția diastolică într-o măsură mai mare decât pot alți agenți antihipertensivi (Figura 28-5 dovezi de hipertensiune arterială și hipertensiune arterială). repartizați aleatoriu pentru a primi fie valsartan (titrat la 320 mg o dată pe zi), fie placebo. Pacienții din ambele grupuri au primit, de asemenea, medicamente antihipertensive concomitente care nu au inhibat RAAS pentru a atinge ținte sub 135 mm Hg presiune sistolica și mai puțin de 80 mm Hg presiune diastolică. Obiectivul principal a fost modificarea vitezei de relaxare diastolică între momentul inițial și 38 de săptămâni, determinată de imagistica Doppler tisulară. Analizele au fost efectuate cu intenția de a trata 186 de pacienți care au fost repartizați aleatoriu pentru a primi valsartan și 198 cărora li s-a administrat un placebo. Pe parcursul a 38 de săptămâni, a existat o reducere a presiunii cu 12,8/7,1 mm Hg în grupul tratat cu valsartan și o reducere cu 9,7 mm Hg în grupul placebo care nu a fost semnificativă între cele două grupuri. Viteza de relaxare diastolică a crescut în ambele grupuri, fără diferențe semnificative între grupuri (P = 0,29). Astfel, acest studiu realizat cu atenție, împreună cu celelalte două studii cu blocante a receptorilor de angiotensină descrise mai devreme, au demonstrat că scăderea TA îmbunătățește funcția diastolică, indiferent de tipul de agent antihipertensiv utilizat.

Tratament antihipertensiv și hipolipemiant pentru a preveni atacul de cord Trial (ALLHAT). ALLHAT a fost conceput pentru a determina dacă agenții antihipertensivi mai noi (lisinopril sau amlodipină) reduc incidența bolilor cardiovasculare în comparație cu diureticele (clortalidonă sau doxazosin). ALLHAT a randomizat un total de 33.357 de pacienți (cu vârsta > 55 de ani) cu hipertensiune arterială și cel puțin un alt factor de risc de boală coronariană (CHD) pentru a primi clortalidonă (12,5 până la 25 mg/zi) amlodipină (2,5 până la 10 mg/zi); sau lisinopril (10 până la 40 mg/zi). Rezultatul primar a fost boala coronariană fatală combinată sau infarctul miocardic nefatal, analizat prin intenție de tratament. Rezultatele secundare au fost mortalitatea

de orice cauză, accidentul vascular cerebral, CHD combinată (rezultat primar, revascularizare coronariană sau angină pectorală cu spitalizare) și moartea cardiovasculară combinată (CC combinată, accident vascular cerebral, angină pectorală tratată fără spitalizare, insuficiență cardiacă sau insuficiență cardiacă spitalizată/letală). După cum se arată în Figura 28-6, a existat o scădere semnificativă cu 38% a riscului de insuficiență cardiacă și o scădere cu 35% a riscului de spitalizare/insuficiență cardiacă fatală în grupul tratat cu clortalidonă în comparație cu grupul tratat cu amlodipină, în concordanță cu raportările anterioare cu blocante ale canalelor de calciu.

starea diabetică și starea de bază a CHD. Nu se cunosc dacă efectele benefice ale clortalidonei în ALLHAT reprezintă un control mai bun al tensiunii arteriale, un control superior al „congestiei" cu un diuretic sau un efect necunoscut asupra dezvoltării și progresiei insuficienței cardiace nu sunt cunoscute.

CONCLUZIE

Hipertensiunea arterială este factorul de risc numărul unu modificabil pentru dezvoltarea insuficienței cardiace asociat atât cu funcția sistolica a ventriculului stâng, cât și cu cea păstrată. Datele din mai multe studii clinice au demonstrat în mod convingător că reducerea presiunii arteriale sistemice crescute produce scăderi marcate ale incidenței insuficienței cardiace. Cu toate acestea, doar o treime dintre pacienții cu hipertensiune arterială cunoscută au TA controlată la minimum 140/80 mm Hg. Doar 35,8% dintre participanții la al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției (NHANES III, realizat în 1988-1994) și NHANES 1999-2000 au atins ținta tensiunii arteriale sistolice (TAS) mai mică de 130 mm Hg și a tensiunii arteriale diastolice (DBP) mai mică decât 4% și hipertensiunea arterială cu 4% și 840 mm Hg. niveluri (TAS > 140 sau TAD > 90 mm Hg). Procentele NHANES 1999-2000 nu s-au schimbat semnificativ față de NHANES III (P = .10 și, respectiv, P = .56).

Deși numai hipertensiunea arterială poate duce la insuficiență cardiacă, insuficiența cardiacă apare de obicei atunci când hipertensiunea arterială coexistă cu alte boli care afectează miocardul (de exemplu, ateroscleroza coronariană, diabetul zaharat). În special, tratamentul agresiv al tensiunii arteriale crescute la pacienții cu diabet zaharat este justificat pentru a reduce morbiditatea cardiovasculară în general și insuficiența cardiacă în special.

Astfel, alegerea medicamentelor pentru tratamentul hipertensiunii ar trebui să se bazeze mai degrabă pe eficacitatea lor în prevenirea insuficienței cardiace decât pe capacitatea lor de a induce regresia LVH. Cu toate acestea, vasodilatatorii cu acțiune directă hidralazina și minoxidilul, probabil, nu ar trebui să fie terapie de primă linie, deoarece nu provoacă regresie VS nici la animalele experimentale, nici la om și sunt disponibile medicamente mai bune. Ghidurile americane și europene sugerează că cei mai eficienți agenți în reducerea

insuficienței cardiace sunt diureticele, IECA, ARB și p-blocantele.91-92 Tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord Arial (ALLHAT) a demonstrat că agentul blocant ^ doxazosin a fost mai puțin eficient în prevenirea insuficienței cardiace, decât inhibitorii de canale90, IEC sau inhibitorii de calciu; nici această clasă nu mai este recomandată ca terapie de primă linie.

Cu toate acestea, este extrem de important să recunoaștem că selecția agenților antihipertensivi poate fi determinată de necesitatea de a trata comorbiditățile. Este foarte interesant de observat că există dovezi că inhibarea RAAS la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 cu nefropatie poate avea efecte renoprotectoare dincolo de cea de reducere a tensiunii arteriale, necesitând astfel utilizarea precoce a inhibării RAAS la pacienții din această categorie.93

Pe baza unor studii recente, JNC VII și-a modificat ușor recomandările pentru tratamentul hipertensiunii arteriale la diabetici.94 Obiectivul tratamentului a rămas mai mic de 130/85 mm Hg; Inhibitorii ECA au rămas terapia inițială în prezența albuminuriei sau proteinuriei. Cu toate acestea, de la selecția inițială a medicamentelor au fost eliminate adblocantele și au fost adăugate p-blocante.

O mare parte din rolul hipertensiunii asupra inimii poate fi atribuit efectelor mecanice crescute ale unei TA crescute, ceea ce nu exclude influența altor mecanisme neurohormonale și celulare locale în producerea hipertrofiei patologice a ventriculului stâng. Cu toate acestea, este evident că pasul major în prevenirea insuficienței cardiace asociate cu hipertensiunea arterială este controlul TA.95 Acest lucru este susținut de ghidurile ACC/AHA din 2009, în care controlul hipertensiunii arteriale sistolice și diastolice este o recomandare de clasa I (nivel de evidență A) pentru tratamentul insuficienței cardiace diastolice.96

REFERINȚE

El, J. și Whelton, PK (1997). Epidemiologia și prevenirea hipertensiunii arteriale. Med Clin North Am, 81, 1077-1097.

Kannel, WB, Castelli, WP, McNamara, PM și colab. (1972). Rolul tensiunii arteriale în dezvoltarea insuficienței cardiace congestive. N Engl J Med, 287, 781-787.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă la bărbați și femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., şi colab. (2002). Studii prospective colaborare relevanța specifică vârstei a tensiunii arteriale obișnuite la mortalitatea vasculară: o meta-analiză a datelor individuale pentru un milion de adulți în 61 de studii prospective. Lancet, 360(9349), 1903-1913.

Giles, TD, Berk, BC, Black, HR și colab. (2005). Extinderea definiției și clasificării hipertensiunii arteriale. J Clin Hypertens (Greenwich), 7(9), 505-512.

Perera, GA (1955). Boala vasculară hipertensivă: descriere și istorie naturală. J Chronic Dis, 1, 33-42.

Comitetul național mixt pentru prevenire. (1997). Detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Al șaselea raport al comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Arch Intern Med, 157, 2413-2446.

Celentano, A., Galderisi, M., Garofalo, M., et al. (1988). Tensiunea arterială și morfologia cardiacă la copiii mici ai subiecților hipertensivi. J Hypertens, 6 (supliment 4), S107-S109.

Thomas, MG, Sander, GE și Giles, TD (1988). Cardiomiopatie hiperergopatică. În TD Giles și GE Sander (eds.), Cardiomiopatie. Littleton, Colo: PSG.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Kostis, JB, Davis, BR, Cutler, J., și colab. (1997). Prevenirea insuficienței cardiace prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială sistolica izolată. Grupul de cercetare cooperativă SHEP. JAMA, 278, 212-216.

Papaemetriou, V., Devereux, RB, Narayan, P., et al. (2001). Efecte similare ale hipertensiunii sistolice izolate și combinate asupra geometriei și funcției ventriculului stâng: studiul LIFE. Am JHypertens, 14, 768-774.

Hunt, SA, Abraham, WT, Casey Jr., DE, et al. (2005). Actualizarea ghidului ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă Task Force privind ghidurile de practică (comitetul de redactare pentru a actualiza ghidurile din 2001 pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace). J Am Coll Cardiol, 46, e1-e82.

Kupari, M., Lindroos, M., Iivanainen, AM, et al. (1997). Insuficiența cardiacă congestivă la bătrânețe: prevalență, mecanisme și prognostic pe 4 ani în studiul de îmbătrânire de la Helsinki. J Intern Med, 241, 387-394.

Mathew, J., Davidson, S., Narra, L., et al. (1996). Etiologia și caracteristicile insuficienței cardiace congestive la negrii. Am J Cardiol, 78, 1447-1450.

Schernthaner, G. (1996). Mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară în diabetul zaharat de tip 2. Diabetes Res Clin Pract, 31, S3-S13.

Factor, SM, Broczuk, A., Charron, MJ și colab. (1996). Alterări miocardice în diabet și hipertensiune arterială. Diabetes Res Clin Pract, 31, S133-S142.

Factor, AM, Minase, T., & Sonnenblick, EH (1980). Caracteristicile clinice și morfologice ale cardiomiopatiei hipertensive-diabetice umane. Am Heart J, 99, 446-448.

Giles, TD și Sander, GE (1989). Boala miocardică la diabeticul hipertensiv. Am J Med, 87 (supliment A), 23S-28S.

Olubodun, JO și Lawal, SO (1996). Consumul de alcool și insuficiența cardiacă la hipertensivi. Int J Cardiol, 53, 81-85.

Grossman, W., Jones, D. și McLaurin, LP (1975). Stresul pe perete și modelele de hipertrofie în ventriculul stâng uman. J Clin Invest, 56, 56-64.

de Simone, G., Pasanisi, F., & Contaldo, F. (2001). Legătura factorilor nonhemodinamici cu determinanții hemodinamici ai hipertrofiei ventriculare stângi. Hipertensiune arterială, 38, 13-18.

Kostis, JB, Lawrence-Nelson, J., Ranjan, R., et al. (2001). Asocierea presiunii crescute a pulsului cu dezvoltarea insuficienței cardiace în SHEP. Hipertensiunea sistolică la vârstnici (SHEP) Cooperative Research Group. Am J Hypertens, 14, 798-803.

Burch, GE, Ray, CT și Cronvich, JS (1952). Anumite particularități mecanice ale pompei umane în stări normale și bolnave. Circulation, 5, 504-513.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EF și colab. (1997). Dilatația ventriculară stângă și riscul de insuficiență cardiacă congestivă la persoanele fără infarct miocardic. N Engl J Med, 336, 1350-1355.

Zak, R. (1974). Dezvoltarea și capacitatea de proliferare a celulelor musculare cardiace. Circ Res, 35, 17-26.

Vasan, RS, & Levy, D. (1996). Rolul hipertensiunii arteriale în patogeneza insuficienței cardiace. O privire de ansamblu mecanicistică clinică. Arch Intern Med, 156, 1789-1796.

Echeverria, HH, Bilsker, MS, Myerburg, RJ și colab. (1983). Insuficiență cardiacă congestivă: perspective ecocardiografice. Am J Med, 75, 750-755.

Kitzman, DW, Higginbotham, MB, Cobb, FR, și colab. (1991). Intoleranța la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolica ventriculară stângă păstrată: eșecul mecanismului Frank-Starling. J Am Coll Cardiol, 17, 1065-1072.

Izumo, S., Nadal-Ginard, B., & Mahdavi, V. (1988). Inducerea protooncogenei și reprogramarea expresiei genei cardiace produse de suprasolicitarea presiunii. Proc Natl Acad Sci USA, 85, 339-343.

Schwartz, K., de la Bastie, D., Bouvert, P., et al. (1986). ARNm-urile actinei mușchilor alfa-scheletici se acumulează în inimile de șobolan adulți hipertrofiate. Circ Res, 59, 551-555.

Gardner, DG, Deschepper, CF, Ganong, WF și colab. (1986). Expresia extra-atrială a genei pentru factorul natriuretic atrial. Proc Natl Acad Sci USA, 83, 6697-6701.

Sugden, PH, Fuller, SJ, et al. (1997). Biologia celulară și moleculară a miocardului: creștere și hipertrofie. În PA Poole-Wilson, WS Colucci și BM Massie (eds.), Insuficiența cardiacă: principii științifice și practică clinică. New York: Churchill Livingstone.

Sugihara, N., Genda, A., Shimizu, M., et al. (1988). Disfuncția diastolică și relația sa cu fibroza miocardică în hipertensiunea esențială. J Cardiol, 18, 353-361.

444 35. Martos, R., Baugh, J., Ledwidge, M., et al. (2007). Insuficiență cardiacă diastolică: dovezi ale

creșterea turnover-ului miocardic de colagen legat de disfuncția diastolică. Circulation, 115(7), 888-895.

I 36. Weber, KT, Sun, Y., & Guarda, E. (1994). Remodelarea structurală în bolile de inimă hipertensive și rolul hormonilor. Hipertensiune arterială, 23, 869-877.

|p A 37. Mottram, PM, Haluska, B., Leano, R., et al. (2004). Efectul antagonismului aldosteronului asupra disfuncției miocardice la pacienții hipertensivi cu insuficiență cardiacă diastolică. Circulation, 110, 558-565.

Cn Zo 38. Linzbach, AJ (1960). Insuficiența cardiacă din punct de vedere al anatomiei cantitative. Am J Cardiol, 5, 370-382.

Wachtell, K., Rokkedal, J., Bella, JN, et al. (2001). Efectul hipertrofiei electrocardiografice a ventriculului stâng asupra funcției sistolice a ventriculului stâng în hipertensiunea sistemică (studiul LIFE). Intervenția cu losartan pentru efect. Am J Cardiol, 87, 54-60.

Devereux, RB, Pickering, TG și Harshfield, GA (1983). Hipertrofia ventriculară stângă la pacienții cu hipertensiune arterială: importanța răspunsului tensiunii arteriale la stresul recurent regulat. Circulation, 68, 470-476.

Devereux, RB, Bella, J., Boman, K., et al. (2001). Geometria ventriculară stângă ecocardiografică la pacienții hipertensivi cu hipertrofie electrocardiografică a ventriculului stâng: studiul LIFE. Presa de sânge, 10, 74-82.

Julius, S., Li, Y., Brant, D., et al. (1989). Episoadele presoare neurogenice nu reușesc să provoace hipertensiune, dar induc hipertrofie cardiacă. Hipertensiune arterială, 13, 422-429.

Cavallini, MC, Roman, MJ, Pickering, TG, et al. (1995). Hipertensiunea de haină albă este asociată cu boala arterială sau hipertrofia ventriculară stângă? Hipertensiune arterială, 26, 413-419.

Kuwajima, I., Suzuki, Y., Jujisawa, A., et al. (1993). Hipertensiunea de haină albă este nevinovată? Structura și funcția inimii la vârstnici. Hipertensiune arterială, 21, 836-844.

Palmieri, V., Wachtell, K., Gerdts, E., et al. (2001). Funcția ventriculară stângă și caracteristicile hemodinamice ale hipertrofiei ventriculare stângi inadecvate la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică: studiul LIFE. Am Heart J, 141, 784-791.

Gandhi, SK, Powers, JC, Momeir, AM și colab. (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. N Engl J Med, 344, 56-59.

Fouad-Tarazi, FM (1994). Disfuncția diastolică a ventriculului stâng în hipertensiune arterială. Curr Opin Cardiol, 9, 551-560.

Devereux, RB și Roman, MJ (1995). Hipertrofia cardiacă hipertensivă: caracteristici fiziopatologice și clinice. În JH Laragh și BM Brenner (eds.), Hipertensiune arterială: fiziopatologie, diagnostic. si management. New York: Raven Press.

Houghton, JL, Frank, MF, Carr, AA și colab. (1990). Relații între afectarea rezervei de flux coronarian, hipertrofia ventriculară stângă și defecte de perfuzie a taliului la pacienții hipertensivi fără boală coronariană obstructivă. J Am Coll Cardiol, 15, 43-51.

Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1990). Remodelarea ventriculară după infarctul miocardic: observații experimentale și implicații clinice. Circulation, 81, 1161-1172.

Nolan, SE, Mannisi, JA, Bush, DE, et al. (1988). Postsarcina crescută agravează expansiunea infarctului după infarctul miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 12, 1318-1325.

Rabkin, SW, Mathewson, FAL și Tate, RB (1977). Prognosticul după infarctul miocardic acut: relația cu valorile tensiunii arteriale înainte de infarct într-un studiu cardiovascular prospectiv. Am J Cardiol, 40(4), 604-610.

Christensen, DJ, Ford, M. și Reading, J. (1977). Efectul hipertensiunii asupra rupturii miocardice după infarct miocardic acut. Cufăr, 72, 618-622.

Schuster, EH și Bulkley, BH (1979). Expansiunea infarctului miocardic transmural: un factor fiziopatologic în ruptura cardiacă. Circulație, 60, 1532-1538.

Kannel, WB, Hjortland, M., & Castelli, WP (1974). Rolul diabetului zaharat în insuficiența cardiacă congestivă: studiul Framingham. Am J Cardiol, 34, 29-34.

Zarich, SW, Arbuckle, BE, Cohen, LR și colab. (1988). Anomalii diastolice la pacientii diabetici tineri asimptomatici evaluate prin ecocardiografie Doppler pulsata. J Am Coll Cardiol, 12, 114-120.

Hunt, SA, Abraham, WT, Casey, Jr., DE, et al. (2005). Actualizarea ghidului ACC/AHA2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace). J Am Coll Cardiol 46, e1-e82.

Hebert, PR și Moser, M. (1993). Mayer, el al. Dovezi recente privind terapia medicamentoasă a hipertensiunii arteriale ușoare până la moderate și a riscului scăzut de boală coronariană. Arch Intern Med, 153(5), 578-581.

Moser, M., & Herbert, PR (1996). Prevenirea progresiei bolii, a hipertrofiei ventriculare stângi și a insuficienței cardiace congestive în studiile de tratament al hipertensiunii arteriale. J Am Coll Cardiol, 27, 1214-1218.

Dahlof, B., Lindholm, LH, Hannson, L., şi colab. (1991). Morbiditatea și mortalitatea în studiul suedez la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială (STOP-hipertensiune arterială). Lancet, 338, 1281-1285.

Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. (1991). Prevenirea accidentului vascular cerebral prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele vârstnice cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Rezultatele finale ale programului de hipertensiune sistolică la vârstnici (SHEP). JAMA, 266, 3255-3264.

Doyle, AE (1988). Hipertensiunea arterială predispune la boli coronariene? Dovezi epidemiologice și experimentale contradictorii. Am J Hypertens, 1, 319-324.

Yusuf, S., Thom, T., & Abbott, RD (1989). Modificări în tratamentul hipertensiunii arteriale și a mortalității insuficienței cardiace congestive în Statele Unite. Hipertensiune arterială, 13(suppl. I), I74-I79.

Psaty, BM, Smith, NL, Siscovick, DS și colab. (1997). Rezultatele asupra sănătății asociate cu terapiile antihipertensive utilizate ca agenți de primă linie. O revizuire sistematică și metaanaliză. JAMA, 277, 739-745.

Verdecchia, P., Schillaci, G., Borgioni, C., et al. (1998). Semnificația prognostică a modificărilor în serie ale masei ventriculare stângi în hipertensiunea esențială. Circulaţie, 97, 48-54.

Dahlof, B., Devereux, RB, Kjeldson, SE, et al. (2002). Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în intervenția losartan pentru reducerea obiectivului în studiul hipertensiunii arteriale (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet, 359, 995-1003.

Verdecchia, P., Staessen, JA, Angeli, F., et al. (2009). Controlul obișnuit versus strict al tensiunii arteriale sistolice la pacienții nediabetici cu hipertensiune arterială (CARDIO-SIS): un studiu randomizat deschis. Lancet, 374, 525-533.

Liebson, PR, Grandits, GA, Dianzumba, S., et al. (1995). Comparația a cinci monoterapii antihipertensive și placebo pentru modificarea masei ventriculare stângi la pacienții care primesc terapie nutrițional-igienică în tratamentul hipertensiunii ușoare (TOMHS). Circulation, 91, 698-706.

Dahlof, B., Pennert, K., & Hannson, L. (1992). Inversarea hipertrofiei ventriculare stângi la pacienții hipertensivi. O meta-analiză a 109 studii de tratament. Am J Hypertens, 5, 95-110.

Cruickshank, JM, Lewis, J., Moore, V., et al. (1992). Reversibilitatea hipertrofiei ventriculare stângi prin diferite tipuri de terapie antihipertensivă. J Hum Hypertens, 6, 85-90.

Schmieder, RE, Martus, P., & Klingbeil, A. (1996). Inversarea hipertrofiei ventriculare stângi în hipertensiunea esențială. O meta-analiză a studiilor duble randomizate. JAMA, 275, 1507-1513.

Law, MR, Morris, JK și Wald, NJ (2009). Utilizarea medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale în prevenirea bolilor cardiovasculare: meta-analiză a 147 de studii randomizate în contextul așteptărilor din studiile epidemiologice prospective. BMJ, 338, 1245-1253.

McEniery, CM, Yasmin, McDonnell B, et al. (2008). Presiunea centrală: variabilitatea și impactul factorilor de risc cardiovascular: studiul colaborativ Anglo-Cardiff II. Hipertensiune arterială, 51(6), 1476-1482.

Mackenzie, IS, McEniery, CM, Dhakam, Z., și colab. (2009). Comparația efectelor agenților antihipertensivi asupra tensiunii arteriale centrale și a rigidității arteriale în hipertensiunea sistolica izolată. Hipertensiune arterială, 54(2), 409-413.

Cockcroft, JR, Chowienczyk, PJ, Brett, SE și colab. (1995). Nebivololul vasodilata vascularizația antebrațului uman: dovezi pentru un mecanism dependent de L-arginina/NO. J Pharmacol Exp Ther, 274, 1067-1071.

Pederson, ME și Cockcroft, JR (2007). Beta-blocantele vasodilatatoare. Curr Hypertens Rep, 9(4), 269-277.

Roman, MJ, Devereux, RB, Kizer, JR, et al. (2007). Presiunea centrală se leagă mai puternic de boala vasculară și de rezultat decât presiunea brahială: studiul inimii puternice. Hipertensiune arterială, 50(1), 197-203.

Williams, B., Lacy, PS, Thom, SM și colab. (2006). Impactul diferențial al medicamentelor pentru scăderea tensiunii arteriale asupra presiunii aortice centrale și a rezultatelor clinice: principalele rezultate ale studiului de evaluare a funcției arterei conducte (CAFE). Circulation, 113(9), 1213-1225.

Guerin, AP, Blacher, J., Pannier, B., et al. (2001). Impactul atenuării rigidității aortei asupra supraviețuirii pacienților cu insuficiență renală în stadiu terminal. Circulation, 103(7), 987-992.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. (1998). Controlul strict al tensiunii arteriale și riscul de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 38. BMJ, 317(7160), 703-713.

Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie. (1998). Eficacitatea atenololului și captoprilului în reducerea riscului de complicații macrovasculare și microvasculare în diabetul de tip 2: UKPDS 39. BMJ, 317(7160), 713-720.

Howard, BV, Roman, MJ, Devereux, RB și colab. (2008). Efectul țintelor mai scăzute pentru tensiunea arterială și colesterolul LDL asupra aterosclerozei în diabet: studiul randomizat SANDS. JAMA, 299(14), 1678-1689.

Staessen, JA, Fagard, R., Thijs, L., et al. (1997). Comparație randomizată dublu-orb a placebo și a tratamentului activ pentru pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială sistolică izolată. Lancet, 350, 757-764.

Hansson, L., Zanchetti, A., Carruthers, SG, et al. (1998). Efectele scăderii intense a tensiunii arteriale și a aspirinei cu doze mici la pacienții cu hipertensiune arterială: principalele rezultate ale studiului randomizat pentru tratamentul optim al hipertensiunii arteriale (HOT). Lancet, 351, 1755-1762.

Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut. N Engl J Med, 342, 145-153.

Yusuf, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., și colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ și colab. (2008). Irbesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

Solomon, SD, Janardhanan, R., Verma, A., și colab. (2007). Efectul blocării receptorilor de angiotensină și al medicamentelor antihipertensive asupra funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială și disfuncție diastolică: un studiu randomizat. Lancet, 369(9579), 2079-2087.

Ofițerii și coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT (2002). Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu versus diuretic: tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA, 288, 2981-2997.

Ofițerii și coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT (2002). Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc ridicat randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu vs diuretic: tratamentul antihipertensiv și hipolipemiant pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA, 288, 2981-2997.

Grupul de lucru pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice al Societății Europene de Cardiologie. (2005). Ghid pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice: rezumat (actualizare 2005). Eur Heart J, 26, 1115-1140.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare focalizată 2009: Ghidurile ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii grupului de lucru privind gestionarea practică a insuficienței cardiace dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor. J Am Coll Cardiol, 53, 1343-1382.

Parving, HH, Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J., și colab. (2001). Efectul irbesartanului asupra dezvoltării nefropatiei diabetice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med, 345(12), 870-878.

Chobanian, AV, Bakris, GL, Black, HR și colab. (2003). Al șaptelea raport al comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale: raportul JNC 7. JAMA, 289(19), 2560-2572.

Moser, M., & Hebert, PR (1996). Prevenirea progresiei bolii, a hipertrofiei ventriculare stângi și a insuficienței cardiace congestive în studiile de tratament pentru hipertensiune arterială. J Am Coll Cardiol, 27, 1214-1218.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare focalizată 2009: Ghidurile ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației Americane de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă grup de lucru privind ghidurile de practică (grup de redactare din 2009 pentru a revizui noi dovezi și a actualiza ghidurile din 2005 pentru managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică, scris în numele comisiei de redactare a insuficienței cardiace din 2005). Tiraj, 119, 1977-2057.

CAPITOLUL 29

Boala cardiacă valvulară devine o cauză din ce în ce mai frecventă a insuficienței cardiace congestive. Date demografice recente din New York City demonstrează că, în timp ce internările din cauza bolii coronariene au scăzut în ultimul deceniu, internările pentru tratamentul bolilor cardiace valvulare au crescut progresiv.1 Acest lucru s-a întâmplat în primul rând deoarece boala valvulară cardiacă în cultura occidentală de astăzi este adesea o consecință a îmbătrânirii și populația noastră îmbătrânește. În timp ce incidența bolii valvulare din cauza febrei reumatice a scăzut dramatic, atât stenoza aortică, cât și regurgitarea mitrală au crescut odată cu îmbătrânirea populației. O incidență persistentă de fond a endocarditei infecțioase adaugă cazuri suplimentare de insuficiență aortică și mitrală.

Toate bolile cardiace valvulare imprimă o sarcină hemodinamică ventriculului stâng și/sau drept. Dacă această sarcină este severă și acută, sau severă și prelungită, provoacă

insuficiență cardiacă și deces. Importanța bolii valvulare este sporită și mai mult, deoarece recunoașterea și gestionarea adecvată a acestor boli îndepărtează supraîncărcarea hemodinamică și poate fie prevenirea, fie inversa sindromul de insuficiență cardiacă, o situație rară în domeniul insuficienței cardiace, unde majoritatea bolilor care o provoacă conferă disfuncție sistolică și/sau diastolică persistentă.

În paginile următoare, fiecare boală cardiacă valvulară va fi abordată cu privire la mecanismele prin care suprasolicitarea hemodinamică acută și cronică duce la insuficiență cardiacă, opțiunile medicale și chirurgicale pentru tratarea insuficienței cardiace și momentul adecvat al intervenției, astfel încât să se prevină apariția sau cel puțin să devină permanentă insuficiența cardiacă.

Insuficiență aortică

Insuficiență aortică acută

Insuficiența aortică acută, cum ar putea apărea ca urmare a perforației unei foițe aortice de către endocardita infecțioasă, este de obicei o urgență chirurgicală. Hemodinamica insuficienței aortice acute este demonstrată în Figura 29-1.2 În timp ce clinicianul este obișnuit să găsească o multitudine de semne hiperdinamice produse de insuficiența aortică cronică, acestea sunt de obicei absente în boala acută. În insuficiența aortică cronică, hipertrofia excentrică permite ventriculului să genereze volumul stroke total crescut pentru a compensa ceea ce este regurgitat. Acest volum total mare este evacuat în aortă, unde produce o presiune a pulsului lărgit și o circulație hiperdinamică responsabilă pentru pulsul Corrigan, semnul de Musset, pulsul Quincke etc. Cu toate acestea, în boala acută, dilatarea ventriculului stâng (LV) nu s-a dezvoltat și, prin urmare, insuficiența aortică acută provoacă o creștere mică a volumului sistologic total, o scădere bruscă a presiunii și o scădere a presiunii înainte a sistemului. În același timp, fluxul înapoi în ventriculul stâng întinde sarcomerei spre maxim. Această suprasarcină de volum permite ventriculului să genereze o forță crescută prin mecanismul Frank Starling, dar expune și ventriculului mic nepregătit la o creștere mare a presiunii diastolice. În timp ce plămânii sunt parțial protejați de această presiune crescută prin preînchiderea valvei mitrale, ventriculul nu este. Gradientul de antrenare pentru generarea fluxului sanguin coronarian este presiunea diastolică aortică minus presiunea de umplere a VS (care comprimă endocardul prevenind afluxul coronarian.) După cum se poate observa în Figura 29-2, aceste presiuni pot deveni egale la jumătatea diastolei, reducând fluxul sanguin coronarian, la rândul său, ducând la ischemia miocardică și, deși, aceasta nu se dovedește a ischemiei miocardice. secvență de evenimente care generează adesea un curs rapid descendent, astfel încât un pacient cu insuficiență aortică acută poate trece de la o decompensare ușoară la moarte în câteva ore. Terapia medicală este adesea fără niciun rezultat. Vasodilatatoare, care

duce la dezvoltarea hipertrofiei excentrice în care sarcomerei așezați în serie măresc lungimea miocitelor individuale. Lungimea crescută a miocitelor duce la creșterea

volumului VS, permițând creșterea volumului total de stroke. Acest mecanism poate fi destul de eficient, permițând pacientului cu insuficiență aortică cronică severă să fie total asimptomatic. Într-adevăr, pacienții tineri care au dezvoltat boala din endocardită se pot angaja adesea în activități sportive (deși

aceasta este contraindicată dacă există o dilatare substanțială a ventriculului stâng) fără simptome. În același timp, mărimea ventriculară crescută permite ca volumul regurgitant să fie acomodat la o presiune de umplere mai mică, ameliorând sau prevenind la rândul său simptomele de congestie care se observă în insuficiența aortică acută când ventriculul este mic (Figura 29-3).2 În consecință, insuficiența aortică severă poate fi extrem de bine compensată cu o presiune normală de umplere înainte. După cum s-a menționat anterior, volumul vascular cerebral mare produs în insuficiența aortică determină o presiune mare a pulsului și hipertensiune arterială sistolică. Astfel, există un element de postîncărcare crescută observat în insuficiența aortică care nu este prezent în insuficiența mitrală.7 Această postîncărcare crescută duce la un element de hipertrofie concentrică în plus față de hipertrofia excentrică generată de supraîncărcarea de volum.8 Hipertrofia concentrică ajută la normalizarea stresului peretelui sistolic, permițând fracțiunii de ejecție (FE) să fie normală. Cu toate acestea, pe măsură ce boala progresează, acest mecanism poate deveni inadecvat pentru a normaliza stresul, stresul peretelui crește, iar fracția de ejecție este redusă.9 În acest moment, simptomele se pot dezvolta deoarece disfuncția sistolice generată de stresul crescut al peretelui sistolic plasează ventriculul pe o porțiune mai mare a relației sale de volum de presiune operațională. În plus, hipertrofia concentrică care se dezvoltă diminuează funcția diastolică, contribuind și mai mult la sindromul de insuficiență cardiacă. Pe lângă încărcarea anormală, care ajută la generarea sindromului de insuficiență cardiacă, poate interveni și disfuncția musculară. Mecanismele disfuncției miocardice nu sunt încă bine elaborate pentru insuficiența aortică. Cu toate acestea, se știe că fluxul sanguin coronarian, în special către endocard, este redus la acești pacienți. Astfel, ischemia în special în timpul efortului poate contribui la sindrom.10 Într-un model de iepure important de insuficiență aortică, depunerea crescută a matricei extracelulare duce la creșterea rigidității miocardice și la distrugerea miocitelor, contribuind astfel atât la disfuncția diastolică, cât și la cea sistolică. iar ambele în mod evident ar putea duce respectuos la disfuncţii diastolice şi sistolice.12

Managementul insuficienței cardiace congestive în insuficiența aortică

Evitarea CHF

Insuficiența aortică este o problemă mecanică, care pune o suprasolicitare asupra miocardului. Această problemă mecanică poate fi corectată prin înlocuirea supapei sau ocazional prin supapă

FIGURA 29-4 Importanța simptomelor. Indiferent dacă fracția de ejecție a fost normală (panoul din stânga) sau redusă (panoul din dreapta), supraviețuirea la

pacienții cu regurgitare aortică a fost influențată cel mai mult de severitatea simptomelor. (De la Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Chirurgie pentru insuficiența aortică la femei: indicații și rezultate contrastante în comparație cu bărbații. Circulation 1996;94:2472-2478.)

repara. Supravegherea atentă a pacientului cu insuficiență aortică permite ca această corecție să apară înainte ca leziunile musculare ireversibile să se dezvolte și, de asemenea, la timp pentru a permite o speranță de viață normală după înlocuirea valvei. Mai mult, pe măsură ce tehnicile chirurgicale și valvulele protetice s-au îmbunătățit, riscul acestora a scăzut - făcând timpul mai devreme al intervenției chirurgicale progresiv mai atractiv, deoarece pe măsură ce riscul scade, beneficiul crește.

Simptome. Odată ce chiar și simptomele ușoare ale insuficienței cardiace congestive se dezvoltă în insuficiența aortică cronică, prognosticul se înrăutățește, așa cum se arată în Figura 29-4.13. Deși pare intuitiv că simptomele de la boala valvulară ar avea aceleași implicații ca și cele ale altor tipuri de boli cardiace, riscul mai mare de valve protetice și intervenții chirurgicale cu decenii în urmă a generat o strategie chirurgicală inevitabilă. De obicei, pacienții nu au fost operați până când simptomele lor au fost mult avansate. Cu toate acestea, odată ce cascada dăunătoare a insuficienței cardiace congestive a fost inițiată, se poate aștepta un curs descendent până când acea cascadă este oprită. Din fericire, în boala valvulară, cascada poate fi inversată și prognosticul restabilit la normal. Astfel, chiar și simptomele ușoare sunt o indicație pentru intervenția mecanică în această boală, mai ales în lumina tehnicilor chirurgicale moderne îmbunătățite.

Disfuncție ventriculară stângă asimptomatică

În timp ce mulți pacienți dezvoltă simptome atunci când disfuncția VS se dezvoltă sau poate deveni simptomatică chiar înainte de a exista semne obiective de disfuncție VS, alți pacienți rămân asimptomatici în ciuda disfuncției VS. Lipsa simptomelor poate rezulta din negare sau din factori necunoscuți care limitează percepția de către pacient. Cu toate acestea, este general acceptat că unii pacienți pot rămâne asimptomatici în ciuda disfuncției contractile relativ avansate. Pentru a preveni ca disfuncția să devină ireversibilă, aceasta trebuie detectată și corectată în timp util. Figura 29-5 demonstrează că, chiar dacă s-a dezvoltat o disfuncție VS destul de avansată, aceasta revine la normal dacă corecția are loc în decurs de 15 luni de la debut.14 Deoarece, prin definiție, pacientul luat în considerare este asimptomatic, clinicianul are nevoie de un alt instrument decât plângerea pacientului pentru a-l alerta că disfuncția se dezvoltă. În prezent, supravegherea ecocardiografică este tehnica standard pentru depistarea precoce a disfuncției VS, deși este posibil ca în viitor peptida natriuretică cerebrală (BNP) sau alte examinări serologice să fie determinate a fi utile. Mai multe studii au examinat markerii ecocardiografici asociați cu un rezultat slab față de cel bun după intervenție chirurgicală. Acestea pot fi rezumate cel mai simplu ca afirmând că atunci când fracția de ejecție scade sub 0,50 sau când dimensiunea sistolica finală depășește 50 până la 55 mm, rezultatul postchirurgical este redus.

După intervenția chirurgicală, fracția de ejecție se îmbunătățește de obicei dacă a fost redusă preoperator. După cum sa menționat, acest lucru este valabil mai ales dacă corectarea leziunii mecanice este asigurată în termen de 15 luni de la debutul disfuncției VS. Îmbunătățirea funcției este bazată pe o scădere a postsarcinii, deoarece atât presiunea, cât și termenii de rază ai ecuației La Place (stres = presiune x rază/2x grosime) sunt reduse în urma intervenției chirurgicale și, de asemenea, datorită îmbunătățirii funcției miocardice.9 Îmbunătățirea funcției după intervenție chirurgicală se bazează pe reducerea conținutului de colagen și îmbunătățirea conținutului de miozină.16

Terapie medicală

Deoarece insuficiența aortică crește postîncărcarea VS, agenții de reducere a postîncărcării au fost utilizați în încercarea de a preveni apariția disfuncției VS. Într-un studiu controlat, nifedipina în comparație cu digoxină a prevenit necesitatea intervenției chirurgicale, așa cum este indicat de dezvoltarea simptomelor sau a disfuncției VS cu 2 până la 3 ani.17 Cu toate acestea, un studiu mai recent al pacienților randomizati care au primit nifedipină față de un placebo adevărat (în loc de digoxină), a folosit un al treilea braț, enalaprilul, a găsit un beneficiu pentru vasodila.18. Astfel, Ghidurile AHA/ACC pentru managementul bolii valvulare cardiace au redus indicația de utilizare a vasodilatatoarelor în insuficiența aortică de la o indicație de clasa 1 (benefică) la o indicație de clasa 2b (beneficiu incert).15 Cu toate acestea, la pacientul cu insuficiență cardiacă datorată insuficienței aortice la care nu se poate efectua intervenția chirurgicală, tratamentul insuficienței cardiace standard trebuie inițiat.

În general, s-a susținut că p-blocantele ar trebui să fie contraindicate în insuficiența aortică. Se credea că încetinirea ritmului cardiac ar crește perioada în care ar putea apărea regurgitarea, agravând supraîncărcarea de volum. Cu toate acestea, un raport recent sugerează că unii pacienți cu insuficiență aortică severă au beneficiat de fapt de p-blocante.19 Într-un studiu retrospectiv, pacienții cu insuficiență aortică care luau p-blocante au avut o supraviețuire îmbunătățită în comparație cu cei care nu le-au primit. Majoritatea au avut insuficiență cardiacă și prezența bolii coronariene și a hipertensiunii arteriale nu a explicat beneficiul blocării p. Deși această constatare contravine înțelepciunii actuale și trebuie confirmată, este posibil ca efectele benefice ale p-blocadei în insuficiența cardiacă, în general, să depășească potențialul potențial negativ al creșterii scurgerii diastolice în insuficiența aortică. De asemenea, trebuie remarcat faptul că, în mod paradoxal, grupul cu p-blocare a avut de fapt ritmuri cardiace puțin mai rapide decât grupul neblocat și a fost grupul cu cele mai rapide ritmuri cardiace care a beneficiat cel mai mult de p-blocare.

Disfuncție ventriculară stângă foarte avansată

Adesea apare întrebarea: „A devenit vreodată disfuncția ventriculară stângă atât de avansată încât operația este imposibilă?” După cum este indicat în Figura 29-5, chiar și pacienții cu fracții de ejecție foarte scăzute pot beneficia de înlocuirea valvei aortice, mai ales dacă disfuncția VS a fost de scurtă durată. Astfel, nicio fracție de ejecție specifică nu oferă o limită care să interzică intervenția chirurgicală, deși, așa cum se demonstrează în

Figura 29-6, fracția de ejecție scăzută are un impact negativ asupra prognosticului.20 Pare logic că, deoarece unul dintre mecanismele majore de îmbunătățire după intervenție chirurgicală este reducerea postsarcinii, absența excesului de postsarcină preoperator este un prognostic prost și, prin urmare, un semn de prognostic sever și o injecție suficientă a pacientului. fracție, care are, de asemenea, tensiune arterială sistolica scăzută, mai degrabă decât crescută, rezultatul poate fi redus. Prognosticul exact la astfel de pacienți așteaptă studii suplimentare.

Regurgitarea mitrală

Insuficiență mitrală acută

În insuficiența mitrală acută, cum ar putea apărea cu ruptura unei corde tendinee, are loc deschiderea bruscă a unei noi căi de ejecție din ventriculul stâng. Această cale produce două consecințe nedorite care duc la insuficiență cardiacă congestivă. În primul rând, există supraîncărcare de volum a atriului stâng și a ventriculului stâng nepregătite, deoarece fluxul regurgitant este însumat cu fluxul care se întoarce din venele pulmonare. Această supraîncărcare de volum crește acut presiunea atrială stângă și a VS diastolică, ducând la rândul său la congestie pulmonară și dispnee. În același timp, debitul cardiac înainte este redus de cantitatea de flux pierdută prin regurgitare. După cum se arată în Figura 29-7, există o compensare parțială pentru această ofensă, deoarece supraîncărcarea de volum întinde sarcomerei existenți în ventriculul stâng la maxim, crescând volumul diastolic terminal și capacitatea de pompare a ventriculului stâng. Creșterea volumului telediastolic și scăderea volumului telesistolic măresc volumul total de infarct, compensând parțial ceea ce se pierde prin regurgitare. Cu toate acestea, această creștere este inadecvată pentru a normaliza volumul stroke înainte. În acest caz, funcția contractilă a VS este normală; fracția de ejecție este semnificativ crescută datorită condițiilor favorabile de încărcare pe ventriculul stâng, totuși, toate fațetele hemodinamice și clinice ale insuficienței cardiace congestive sunt prezente. Dacă leziunea regurgitantă este severă, volumul vascular cerebral redus duce la scăderea tensiunii arteriale în timp ce, în același timp, pacientul dezvoltă edem pulmonar. La astfel de pacienți, vasodilatatoarele arteriale pot permite o creștere preferențială a fluxului înainte în timp ce diminuează fluxul regurgitant, la rândul său îmbunătățind situația hemodinamică.22 Cu toate acestea, dacă hipotensiunea arterială este deja prezentă, utilizarea vasodilatatoarelor poate scădea și mai mult tensiunea arterială și nu poate fi utilizată. În astfel de cazuri, pomparea cu balon intraaortic este utilizată pentru a menține presiunea arterială medie, reducând în același timp postsarcina și creșterea volumului stroke înainte până când poate fi efectuată corectarea chirurgicală a defectului.

Dacă regurgitarea acută este mai puțin severă, poate fi însoțită doar de simptome ușoare, care pot fi tratate cu succes cu diuretice. În prezent, problema este ceea ce constituie cel mai bun management la pacienții care au fost asimptomatici printr-o terapie medicală relativ minimă. După cum se arată în Figura 29-7, hipertrofia cardiacă excentrică se poate dezvolta de-a lungul timpului, permițând normalizarea volumului vascular cerebral. În același timp, mărirea camerei atriale și ventriculare poate găzdui volumul regurgitant, rezultând o presiune de umplere normală și astfel simptomele congestiei pulmonare sunt ameliorate.

Astfel de pacienți pot rămâne asimptomatici luni sau ani, evitând astfel intervenția chirurgicală cardiacă. Cu toate acestea, un studiu a constatat că câțiva astfel de pacienți deveniți asimptomatici prin terapia medicală pot fi expuși riscului de moarte subită, deși asimptomatici.23-24 Astfel, dacă terapia medicală de succes este de fapt benefică sau dacă pur și simplu maschează riscul potențial de moarte subită, așteaptă studii suplimentare.

Normal

(N)

70 ml

LA

25 mm Hg

70 ml

EDV 170

ESV 30

MR acută (AMR)

CH 29

RM compensat cronic (CCMR)

tu

3

?

c"

SV

IZ> pj o

o

o

i

< c_ p

p)

C

FIGURA 29-7 Fiziologia normală (panoul stâng) este comparată cu cea a insuficienței mitrale acute (MR) și a insuficienței mitrale cronice compensate (panoul din dreapta). În RM acută, supraîncărcarea volumului crește volumul telediastolic (EDV), în timp ce noua cale de ejecție în atriul stâng (LA) reduce postsarcina, reducând la rândul său volumul telesistolic. Acești factori măresc volumul total de stroke, dar nu suficient pentru a compensa ceea ce se pierde prin regurgitare; astfel, volumul cursei înainte este redus. Supraîncărcarea de volum a atriului stâng mic și a ventriculului stâng crește presiunea atrială stângă, ducând la congestie pulmonară. În RM compensată cronică (panoul din dreapta), se dezvoltă hipertrofia excentrică, permițând o creștere atât a volumului de stroke total cât și înainte; camerele din stânga mărite acum găzduiesc suprasarcina de volum la presiune de umplere mai mică. CF, functie contractila; EF, fracția de ejecție; ESS, stres end-sistolic; ESV, volumul

telesistolic; FSV, volumul de cursă înainte; RF, fracțiune regurgitantă; SL, lungimea sarcomerului. (Din Carabello B. Regurgitarea mitrală: principii fiziopatologice de bază. Mod Concepts Cardiovasc Dis 1988;57:53-58.)

Regurgitarea mitrală cronică

Se pare că regurgitarea mitrală moderată poate fi tolerată ani de zile sau poate la infinit. În studiile la pacienții supuși înlocuirii valvei mitrale pentru insuficiență mitrală, fracția de regurgitare depășește aproape întotdeauna 50%.

Într-un model câine de regurgitare mitrală care provoacă disfuncție miocardică, există o recuperare aproape completă a funcției dacă repararea valvei mitrale reduce fracția de regurgitare la mai puțin de 35%.25 Astfel, se pare că necesită o fracțiune de regurgitare între 40% și 50% pentru a crea și menține disfuncția VS. Figura 29-7 demonstrează că mecanismul compensator major pentru regurgitarea mitrală este dezvoltarea hipertrofiei cardiace excentrice. Aici miocitele individuale adaugă sarcomere în serie, astfel încât celula individuală devine mai lungă, crescând volumul ventricular. În plus, supraîncărcarea volumului determină întinderea sarcomerului, crescând preîncărcarea. Astfel, preîncărcarea crescută împreună cu funcția contractilă normală a unui ventricul stâng mărit permite o creștere a volumului stroke total, crescând volumul stroke înainte spre normal. În același timp, mărirea atriului stâng și a ventriculului stâng permite acomodarea volumului regurgitant la o presiune de umplere destul de normală. În această fază compensată de regurgitare mitrală, pacienții ar putea fi complet asimptomatici chiar și în timpul activităților viguroase. Trebuie remarcat, totuși, că astfel de pacienți pot avea activarea sistemului nervos adrenergic, care poate menține atât funcția contractilă, cât și cea de pompare la niveluri normale, în ciuda disfuncției musculare intrinseci ascunse.20-27.

Dacă insuficiența mitrală este severă, în cele din urmă apare o disfuncție musculară. Deși odată se credea că regurgitarea mitrală a fost bine tolerată pentru perioade prelungite de timp, acum este evident că majoritatea pacienților cu insuficiență mitrală severă dezvoltă evenimente clinice adverse în decurs de 5 ani de la recunoașterea bolii severe.28'29 Mecanismele acestei disfuncții sunt acum în curs de elaborare. Atât într-un model experimental de regurgitare mitrală, cât și la om, la nivelul mușchilor papilari se produce o pierdere a proteinelor contractile și a elementelor contractile, reducând în mod evident funcția musculară.30 A doua cauză a disfuncției musculare care se dezvoltă este o schimbare în relația forță-frecvență astfel încât mușchiul dezvoltă mai puțină forță cu forța de vârf dezvoltată la o frecvență cardiacă mai lentă decât în mod normal. Aceste modificări implică faptul că anomaliile în manipularea calciului sunt la sursa disfuncției.31

În plus, hipertrofia care apare în regurgitarea mitrală este atât adaptativă, cât și dezadaptativă. Este adaptiv deoarece permite camerei să pompeze o creștere a volumului total. Este dezadaptativ deoarece, pe măsură ce volumul crește, și termenul de rază din

ecuația La Place crește, crescând astfel atât stresul sistolic, cât și stresul diastolic. În timp ce insuficiența mitrală este de obicei văzută ca o leziune care reduce postsarcina VS (și o face în cazul insuficienței mitrale acute), pe măsură ce raza crește, postsarcina revine mai întâi la normal și apoi chiar la niveluri mai mari decât cele normale atunci când s-a dezvoltat disfuncția VS. Această anomalie a geometriei camerei contribuie și mai mult la disfuncția VS în regurgitarea mitrală cronică.32

Pe lângă modificările în geometria camerei observate anterior, hipertrofia care se dezvoltă în insuficiența mitrală pare să fie calitativ diferită de cea care apare în suprasolicitarea presiunii. În supraîncărcarea presiunii VS, hipertrofia se acumulează în primul rând printr-o creștere a sintezei contractile

450 proteine.33 Cu toate acestea, atât în modelele canine, cât și în cele lapinine de regurgitare mitrală, hipertrofia pare să se acumuleze nu printr-o creștere a E a sintezei, ci mai degrabă printr-o scădere a ratei de degradare.34 Aceste modificări ar însemna că proteinele contractile din regurgitarea mitrală se transformă mai lent și, prin urmare, sunt mai vechi decât în mod normal, ceea ce ar putea implica într-un fel funcția CH în mușchi.

Inversarea disfuncției ventriculare stângi în insuficiența mitrală

Atât la om, cât și la câine, corectarea insuficienței mitrale poate duce la o îmbunătățire a contractilității.35-30 Această îmbunătățire este probabil dependentă de timp, deși nu este clar în ce moment disfuncția ventriculară este ireversibilă. De interes, o mare parte din disfuncția VS care se dezvoltă în regurgitarea mitrală experimentală poate fi corectată și prin inițierea blocajului ^.37 Beneficiile blocajului ^ nu sunt acum surprinzătoare, având în vedere utilitatea lor în tratarea disfuncției contractile a cardiomiopatiei dilatative (vezi capitolele 24 și 40). Se presupune că supraactivarea sistemului nervos adrenergic duce la leziuni miocardice și această afectare poate fi corectată prin protejarea miocardului de catecolamine. Eficacitatea blocajului ^ la pacienții cu insuficiență mitrală nu a fost încă testată. Un raport recent la om arată că blocarea ^ a scăzut munca accidentului vascular cerebral, dar a crescut volumul accidentului vascular cerebral, mecanisme potențiale prin care blocarea ^ ar putea fi benefică.38

Strategii pentru detectarea și corectarea insuficienței cardiace congestive în insuficiența mitrală primară cronică

Odată ce chiar și simptomele ușoare ale insuficienței cardiace congestive apar la pacientul cu insuficiență mitrală cronică, prognosticul este redus.39 Astfel, pare clar că repararea sau înlocuirea valvei mitrale trebuie efectuată la debutul simptomelor. Nu există nicio dovadă că terapia medicală în acest moment al bolii este benefică, deși nu s-au efectuat studii pe oameni cu p-blocante sau inhibitori de ace la o scară suficient de mare pentru a ști dacă aceste terapii ar putea fi benefice.

Ca și în cazul insuficienței aortice, pacienții cu insuficiență mitrală pot dezvolta disfuncție VS fără a dezvolta simptome. Odată ce fracția de ejecție scade sub 0O%39 sau odată ce ventriculul stâng nu se poate contracta la o dimensiune telesistolică de 45 mm40, prognosticul se înrăutățește (Figura 29-8). De fapt, date recente sugerează că, pentru ca FE să revină la normal postoperator, dimensiunea telesistolică nu trebuie să depășească 40 mm.41 Este probabil, prin urmare, ca acești markeri să indice prezența unei disfuncții musculare suficiente pentru a influența prognosticul. Astfel, intervenția chirurgicală a valvei mitrale trebuie efectuată atunci când fracția de ejecție scade la 00% sau când dimensiunea telesistolica crește până la 40 mm.15

În protejarea pacientului cu insuficiență mitrală de insuficiență cardiacă congestivă, este esențial ca în timpul intervenției chirurgicale să se păstreze tot, sau cel puțin o parte, aparatul valvei mitrale și conexiunile sale naturale.42-45 Este clar că aparatul valvei mitrale contribuie substanțial la contracția VS și la menținerea formei ventriculului stâng. Dacă aparatul este distrus, există o scădere substanțială și ireversibilă a performanței de ejecție în urma intervenției chirurgicale.42 Chiar dacă este introdusă o valvă protetică, conexiunile posterioare dintre mușchii papilari, corde și foița posterioară pot fi menținute, iar această cantitate de conservare este benefică pentru rezultat. intervenția chirurgicală este crucială, doar aproximativ 00% din valvele mitrale sunt reparate astăzi în Statele Unite. Într-adevăr, există o variație substanțială a ratei reparațiilor de la instituție la instituție, unele instituții raportând o rată de reparații de 95%.

Strategiile de control a insuficienței mitrale în mod mai puțin invaziv folosind repararea mitrală transcateter sunt în prezent supuse testării în studiile clinice. MitraClip (Evalve, Inc.) utilizează un sistem bazat pe cateter triaxial pentru a crea o mitrală cu orificiu dublu.

FIGURA 29-8 Supraviețuirea după intervenția chirurgicală a valvei mitrale pentru insuficiența mitrală. Indiferent dacă se face repararea sau înlocuirea, supraviețuirea este excelentă atâta timp cât fracția de ejecție (FE) preoperatorie depășește 0,60. (Din Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, Schaff HV, et al. Predicția ecocardiografică a supraviețuirii după corecția chirurgicală a insuficienței mitrale organice. Circulation 1994;90: 830-837.)

valvă asemănătoare cu tehnica chirurgicală Alfieri. Studiile în curs de desfășurare privind repararea valvei endovasculare de la margine la margine (EVEREST II) și Studiul multicentric extins în lumea reală a sistemului Mitra-Clip (REALISM) sunt studii prospective, multicentre, randomizate pentru a evalua siguranța și eficacitatea unei abordări endovasculare în tratamentul regurgitării valvei mitrale cu ajutorul implantului mitralic-gov. Identificator: NCT00209274). Pacienții sunt randomizați 2:1 în brațele de studiu și, respectiv, de control. Obiectivele principale ale studiului sunt lipsa de intervenții chirurgicale pentru disfuncția valvulară, deces și insuficiență mitrală moderată până la

severă (3+) sau severă (4+) la 12 luni și lipsa de evenimente adverse majore la 30 de zile sau externarea din spital, oricare dintre acestea este mai lungă. Studiul este dezvoltat pentru a arăta neinferioritatea eficacității MitraClip în comparație cu o strategie de tratament de reparare a valvei mitrale sau intervenții chirurgicale de înlocuire. Studiul este, de asemenea, capabil să arate superioritatea siguranței la 30 de zile a unei strategii de tratament endovascular cu MitraClip în comparație cu o strategie de tratament de reparare a valvei mitrale sau intervenții chirurgicale de înlocuire. Deși acest proces nu este recrutarea inimii

pacienții cu insuficiență în sine, pacienții trebuie să fie simptomatici din cauza insuficienței mitrale sau să aibă dovezi de disfuncție VS.

Sistemul de reparare a pliantelor MOBIUS (Edwards, Inc.) este o altă tehnică de la margine la margine care utilizează o cusătură percutanată pentru a crea o valvă mitrală cu orificiu dublu.50 Există, de asemenea, câteva tehnici de anuloplastie directă care imită o procedură de anuloplastie chirurgicală, inclusiv sistemul Mitralign (Mitralign, Inc.), dispozitivul AccuCinch (Sistemul Corid) și Delivech (QuantumCor). În plus, există tehnici de sinus coronarian transcateter care reduc dimensiunile septal-laterale ale inelului mitral folosind un dispozitiv de remodelare care este implantat în sinusul coronar. Mai multe sisteme, inclusiv dispozitivul MONARC (Edwards, Inc.), dispozitivul de anuloplastie mitrală percutanată (PTMA, Viacor) și sistemul de contur mitral CARILLON (Dimensiuni cardiace) sunt în faza incipientă de testare. Rămâne de stabilit dacă aceste sisteme pot fi utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă și ventriculi dilatați.

Insuficiență mitrală secundară

Pe măsură ce funcția sistolică se înrăutățește la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau dilatativă, dilatarea ventriculară și anomaliile de mișcare a peretelui duc frecvent la incompetență mitrală. În acest caz, la problema deja gravă a bolii primare se adaugă povara supraîncărcării de volum cauzată de regurgitare. Prezența RM funcțională agravează prognosticul insuficienței cardiace.46 Dar ceea ce nu este sigur este dacă RM este cauza prognosticului înrăutățit sau pur și simplu un marker al funcției mai slabe ale VS. Implicațiile exacte ale insuficienței mitrale secundare și managementul acesteia sunt în prezent supuse unei examinări intense (vezi și capitolul 55). Într-un studiu seminal, corectarea chirurgicală a insuficienței mitrale folosind o angioplastie inelară simplă a scăzut substanțial cantitatea de insuficiență mitrală, a avut o rată de supraviețuire de 70% la un an și a redus semnificativ volumele cardiace, în timp ce a îmbunătățit fracția de ejecție.47 Cu toate acestea, urmărirea acestor pacienți nu a găsit niciun beneficiu de supraviețuire în comparație cu terapia medicală48.

Stenoza aortică

Stenoza aortică acută

Apariția stenozei aortice acute este limitată la funcționarea defectuoasă bruscă a unei valve aortice protetice în care trombul sau alt material împiedică deschiderea corectă a foișoarelor valvei. Spre deosebire de stenoza aortică cronică în care obstrucția la ieșire se dezvoltă treptat, permițând ventriculului stâng timp pentru compensarea hipertrofică, în stenoza aortică acută obstrucția bruscă crește postsarcina și afectează ejecția ventriculului stâng. În funcție de severitatea obstrucției, gradul de afectare poate varia de la ușoară la catastrofală. Singura terapie satisfăcătoare este eliberarea imediată a obstrucției prin înlocuirea protezei sau, dacă un cheag este cauza obstrucției, agenții trombolitici au fost utilizați în siguranță pentru dizolvarea trombului de pe valva aortică.51

Stenoza aortică cronică

Se dezvoltă puține consecințe hemodinamice pe măsură ce valva aortică se îngustează de la deschiderea sa normală la jumătate din aria sa normală a orificiului. Cu toate acestea, îngustarea suplimentară creează obstrucție progresivă a fluxului VS, rezultând un gradient de presiune între ventriculul stâng și aortă. Acest gradient reprezintă presiunea suplimentară pe care trebuie să o efectueze ventriculul stâng pentru a conduce sângele dincolo de valva stenotică. În general, este de acord că un răspuns adaptiv la această suprasarcină de presiune este dezvoltarea hipertrofiei concentrice VS.52-53 Examinând ecuația Laplace, atunci când presiunea din numărător este crescută, aceasta poate fi compensată prin creșterea grosimii peretelui la numitor. Astfel, chiar dacă există o creștere a presiunii VS, stresul pe perete poate rămâne normal și postîncărcarea pe o fibră musculară individuală poate fi menținută în intervalul normal în ciuda prezenței stenozei aortice.

Cu toate acestea, în timp ce hipertrofia VS este adaptativă în unele cazuri de stenoză aortică, este dezadaptativă în altele. Chiar dacă cantitatea de hipertrofie care se dezvoltă este suficientă pentru a compensa presiunea crescută a VS, grosimea crescută a peretelui necesită o presiune de umplere mai mare pentru a dilata ventriculul la un volum dat decât dacă grosimea ar fi normală. Deși caracteristicile mușchiului în hipertrofia concentrică pot fi normale, grosimea crescută impune disfuncția diastolică. În plus, pe măsură ce supraîncărcarea de presiune devine mai severă și mai prelungită, conținutul de colagen al miocardului crește, crescând în continuare rigiditatea ventriculară și scăzând funcția diastolică.54'55.

În ceea ce privește sistolă, așa cum sa menționat anterior, cantitatea de hipertrofie care se dezvoltă poate compensa exact suprasarcina de presiune pentru a menține stresul normal. Cu toate acestea, la unii pacienți, în special la bărbați, cantitatea de hipertrofie nu este adecvată pentru a normaliza stresul peretelui, stresul peretelui crește, iar fracția de ejecție este deprimată.56'57 La alți pacienți, în special la femeile în vârstă, cantitatea de hipertrofie care se dezvoltă pare a fi peste cea necesară pentru normalizarea stresului. Stresul devine subnormal, iar funcția ventriculară devine supranormală la nivelul camerei. Cu toate acestea, deși funcția sistolică este normală, sau chiar supranormală, funcția diastolică este compromisă. Recent s-a atras atenția asupra unui alt model de distribuție musculară în stenoza aortică, cel al remodelării concentrice.58,59 La astfel de pacienți are loc o creștere a

grosimii peretelui cu scăderea razei VS astfel încât normalizarea stresului are loc fără creșterea masei VS. Pacienții cu acest tipar demonstrează o funcție mai bună a VS decât cei cu hipertrofie VS. Cu toate acestea, astfel de pacienți au și volumul stroke redus, deoarece volumul diastolic al VS este redus. Acest lucru poate provoca simptome de insuficiență cardiacă cu debit scăzut cu o fracție de ejecție normală.

Indiferent de efectele hipertrofiei în normalizarea sau eșecul de a normaliza stresul peretelui, funcția mușchilor VS scade în cele din urmă. Mecanismele celulare care conduc la trecerea de la hipertrofia VS compensată la decompensată rămâne un subiect de investigare intensă.60 Au fost delimitate mai multe mecanisme, dar niciunul nu explică în întregime disfuncția VS care este prezentă. În hipertrofia concentrică, în special cea care a fost dobândită la adulți, fluxul sanguin coronarian către subendocard este redus mai ales în timpul activității.61 Astfel, este probabil ca ischemia subendocardică să joace un rol în disfuncția VS a stenozei aortice, deși există puține dovezi că ischemia este prezentă în repaus. În cazul stenozei aortice în care stresul persistent ridicat al peretelui a fost creat de hipertrofie inadecvată, există o densificare a microtubulilor compromițând o porțiune a citoscheletului inimii.62 Acești tubuli acționează ca stenturi interne crescând încărcarea internă asupra miocitelor, inhibând contracția VS. În alte circumstanțe, anomaliile în manipularea calciului par să facă parte din mecanismul care provoacă disfuncția contractilă. În cele din urmă, în timp ce mulți cred într-o tranziție treptată de la hipertrofie normală la hipertrofie compensată la hipertrofie cu eșec, acest concept a fost recent contestat.63 Buermans și colab. au descoperit că expresia genetică diferă la animalele cu hipertrofie destinate să dezvolte eșec față de cele care au rămas compensate foarte devreme în cursul hipertrofiei, cu mult înainte de a se dezvolta eșecul. Aceste date sugerează căi divergente către hipertrofia decompensată versus hipertrofia compensată, mai degrabă decât tranziția una la alta.

Tratamentul insuficienței cardiace din stenoza aortică

Insuficiența cardiacă din stenoza aortică răspunde bine numai la înlocuirea valvei aortice. În aproape toate cazurile de stenoză aortică complicată de insuficiență cardiacă, nepotrivirea postsarcină joacă cel puțin

un rol parțial în cauzarea disfuncției VS.57 Prin înlocuirea supapei, suprasarcina de presiune VS este redusă, postsarcina este redusă și fracția de ejecție se îmbunătățește. Chiar și pacienții cu fracție de ejecție preoperatorie redusă sever pot avea fracția de ejecție să revină la normal după înlocuirea valvei aortice. Acest lucru este valabil mai ales dacă gradientul transvalvular mediu depășește 40 mm Hg. La pacienții cu fracție de ejecție redusă și gradient transvalvular mai mic de 30 mm Hg, debitul și gradientul sunt reduse din cauza disfuncției musculare severe.64 În timp ce în multe cazuri această disfuncție este ireversibilă și prognosticul este prost64-67, studii recente au demonstrat un avantaj al înlocuirii valvei aortice chiar și la acest grup de pacienți cu rezervă, în special în perioada preoperatorie8, mai ales în perioada preoperatorie8. riscul operator este mare la pacienții fără rezervă inotropă, chiar și acei pacienți care supraviețuiesc intervenției chirurgicale pot avea o îmbunătățire dramatică a funcției VS.69 În plus, se pare că acei pacienți cu valve

stenotice cele mai severe sunt cei care beneficiază cel mai mult de înlocuirea valvei. Enigma a fost că în repaus, par să existe două grupuri diferite, chiar dacă fiecare are o zonă valvulară similară.70-71 Într-un grup, există stenoză ușoară, dar un ventricul miopatic din altă cauză nu poate deschide complet valva. În acest caz, cardiomiopatia este primară, iar stenoza ușoară nu constituie problema fiziopatologică majoră. În astfel de cazuri, este puțin probabil ca înlocuirea valvei aortice să fie utilă, deși această ipoteză este practic netestată. În alte cazuri în care stenoza severă a dus la disfuncția VS, înlocuirea valvei pare justificată.67 Cele două grupuri pot fi divorțate prin creșterea debitului cardiac fie cu exerciții fizice, fie farmacologic. Dacă debitul crește și gradientul nu reușește să crească proporțional, aria valvei crește substanțial și acești pacienți sunt susceptibili să se descurce mai bine cu terapia medicală decât cea chirurgicală. În alte cazuri în care gradientul crește proporțional cu debitul, există probabil o stenoză aortică severă și acest grup cu fracție de ejecție scăzută și gradient scăzut este cel mai probabil să beneficieze de înlocuirea valvei aortice (Figura 29-9).

În timp ce înlocuirea valvei aortice este singura terapie eficientă pentru stenoza aortică, mulți pacienți cu boală au dobândit atât de multe comorbidități pe măsură ce au îmbătrânit încât înlocuirea valvei aortice este prea riscantă pentru a fi efectuată. Cu toate acestea, dezvoltarea înlocuirii valvei percutanate poate extinde disponibilitatea înlocuirii valvei aortice pentru pacienții prea infirmi pentru a fi supuși unei intervenții chirurgicale. Procesul PARTNERS aflat în desfășurare (plasare

de trial cu valve aoRTice; [ClinicalTrials.gov Identifier NCT00530894] este un studiu clinic randomizat, deschis, care are scopul de a determina siguranța și eficacitatea unei valve cardiace transcateter SAPIEN® (Edwards) (Figura 29-10) la pacienții cu risc ridicat, simptomatici, cu stenoză aortică severă. Există două cohorte: Cohorta A va compara valva cardiacă transcateterică percutanată (transfemurală sau transapicală) cu intervenția chirurgicală, în timp ce Cohorta B va compara valva cardiacă transcateterică percutanată (transfemurală) cu terapia medicală la pacienții care nu pot tolera intervenția chirurgicală a valvei aortice. Punctul final pentru ambele cohorte este libertatea de moarte. Deși pacienții cu disfuncție severă a VS (FE < 0,20) sunt excluși din acest studiu, vor fi studiați pacienții cu insuficiență cardiacă și stenoză aortică. Acest studiu va oferi probabil noi informații importante cu privire la tratamentul pacienților cu stenoză aortică care au dezvoltat insuficiență cardiacă.

Stenoza mitrală

Stenoza mitrală inhibă umplerea VS prin prevenirea decompresiei atriului stâng în timpul diastolei. La rândul lor, presiunea atrială stângă și presiunea venoasă pulmonară sunt crescute, ducând la congestie pulmonară. Aceste modificări ale VS și încărcarea atrială stângă provoacă insuficiență cardiacă (debit cardiac scăzut și presiune venoasă pulmonară crescută), totuși, în majoritatea cazurilor, funcția mușchilor VS în stenoza mitrală este normală.72 Cu toate acestea, în unele cazuri de febră reumatică agresivă (cauza obișnuită a stenozei mitrale), pot apărea miocardită și funcția VS deprimată.73.

Interesant este că aproximativ o treime dintre pacienții cu stenoză mitrală au performanțe reduse de ejecție VS. În cele mai multe cazuri, aceasta se datorează încărcării anormale a ventriculului stâng.72 Reducerea debitului înainte inițiază vasoconstricția reflexă, crescând postîncărcarea ventriculului VS - cauza pentru performanța de ejecție redusă. În același timp, inhibarea fluxului de intrare VS împiedică utilizarea rezervei de preîncărcare pentru a depăși accesul după sarcină, iar fracția de ejecție rămâne deprimată. Cu toate acestea, după comisurotomia valvei mitrale, fracția de ejecție revine adesea la normal, indicând faptul că aceste anomalii în încărcare au fost responsabile în primul rând pentru disfuncția VS preprocedură.

Umplerea VS este determinată în primul rând de un gradient de transmisie timpurie în diastolă. Acest gradient se acumulează (1) din aspirația ventriculară pe măsură ce forțele de restabilire create de compresia sistolica a ventriculului sunt eliberate în diastolă și (2) din creșterea presiunii atriale stângi pe măsură ce atriul se umple după închiderea valvei mitrale în sistolă. În stenoza mitrală, totuși, obstrucția fluxului în ventriculul stâng reduce umplerea VS. Obstrucția

este compensată parțial de o presiune crescută a capului eliberat de ventriculul drept. Astfel stenoza mitrală duce la hipertensiune pulmonară. Pe lângă gradientul mitral, se dezvoltă vasoconstricție pulmonară, crescând și mai mult presiunea arterei pulmonare.74 În cele din urmă, hipertensiunea pulmonară duce la disfuncția ventriculară dreptă, care înrăutățește în mod clar rezultatul în stenoza mitrală; astfel intervenția chirurgicală trebuie programată înainte de apariția hipertensiunii pulmonare severe.

Problema funcției contractile ventriculare drepte în stenoza mitrală nu a fost rezolvată. Hipertensiunea pulmonară la animalele de experiment induce disfuncție a mușchiului ventricular drept. Cu toate acestea, studiile asupra funcției ventriculare drepte în stenoza mitrală la om nu au confirmat disfuncția musculară75, dar trebuie subliniat că încărcarea ventriculară pe ventriculul drept a fost extrem de dificil de studiat. Forma ventriculului drept a sfidat expresia ușoară a tensiunii peretelui folosită pentru a calcula postsarcina. Astfel, relațiile stres-deformare utilizate pentru analiza funcției VS au fost dificil de utilizat în estimarea funcției ventriculare drepte.

Terapie

În cele din urmă, singura terapie satisfăcătoare pentru tratamentul stenozei mitrale este ameliorarea obstrucției la valva mitrală. În cazurile de boală ușoară cu simptome ușoare, diureticele singure pot fi suficiente pentru a scădea presiunea atrială stângă și a face pacientul asimptomatic. Nu există dovezi că acest tip de terapie duce fie la moarte subită, fie la creșterea mortalității. Cu toate acestea, odată ce simptomele stenozei mitrale avansează dincolo de clasa II NVHA sau dacă se dezvoltă hipertensiune pulmonară asimptomatică, rezultatul chirurgical se înrăutățește. Astfel, corectarea mecanică a leziunii ar trebui să aibă loc înainte ca simptomele să devină mult avansate sau înainte ca hipertensiunea pulmonară

să fie bine stabilită. În cele mai multe cazuri, valvulotomia cu balon produce o îmbunătățire durabilă a zonei orificiului cu funcție diastolică postoperatorie îmbunătățită și o scădere rapidă a presiunii în artera pulmonară spre normal. În cazurile în care valvulotomia este imposibilă, înlocuirea valvei mitrale produce un beneficiu similar.

Regurgitarea tricuspidiană

Majoritatea cazurilor de regurgitare tricuspidiană sunt secundare suprasolicitarii presiunii ventriculare drepte induse fie de boala VS, fie de boala parenchimoasă pulmonară sau a arterei pulmonare. Cu toate acestea, ocazional regurgitarea tricuspidiană este primară din cauza endocarditei valvei tricuspidiene sau a altor anomalii ale valvei tricuspidiene. Studii recente pe animale indică faptul că regurgitarea tricuspidiană, spre deosebire de regurgitarea mitrală, chiar și atunci când este severă și prelungită, nu provoacă disfuncție musculară intrinsecă.76 Mai degrabă, regurgitarea tricuspidiană crește presiunea venoasă sistemică ducând la simptomele insuficienței ventriculare drepte. Se presupune că, într-un fel, diferențele de încărcare dintre ventriculul drept în insuficiența tricuspidiană și ventriculul stâng în insuficiența mitrală sunt responsabile pentru diferențele de adaptare a miocitelor la supraîncărcarea de volum a fiecărei camere.

Terapia obișnuită pentru regurgitarea tricuspidiană este ameliorarea bolii primare responsabile de aceasta. Astfel, dacă insuficiența pe partea stângă a dus la hipertensiune pulmonară și insuficiență tricuspidiană secundară, ameliorarea insuficienței pe partea stângă va duce la o presiune pulmonară redusă, reducând regurgitarea tricuspidiană.

Concluzie

Boala cardiacă valvulară reprezintă doar aproximativ 5% din toate cazurile de insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, deoarece acest grup de boli este ușor de recunoscut și inversat, ar trebui să fie în centrul atenției clinicianului. Momentul adecvat al intervenției chirurgicale este crucial în gestionarea acestui grup de boli, iar îmbunătățirea în creștere a practicii chirurgicale a împins acest timp din ce în ce mai devreme în cursul acestor boli. Apariția dispozitivelor percutanate poate avansa și mai mult momentul intervenției mecanice sau poate face o astfel de intervenție disponibilă pacienților considerați prea riscanți pentru o abordare chirurgicală standard.77

REFERINȚE

Supino, Phyllis G. Borer, Jeffrey S., Preibisz, Jacek și Bornstein, Abraham. (2002). Epidemiologia bolii valvulare cardiace: o problemă de sănătate publică în creștere. În JS Borer, I & OW Isom (Eds.), Fiziopatologia, evaluarea și managementul bolilor valvulare cardiace pj. Basel, Elveția: Karger.

Carabello, BA, (1986). Insuficiența aortică: determinanți hemodinamici ai prognosticului.

În LH Cohn și VJ DiSesa (Eds.), Regurgitare aortică: management medical și chirurgical- =-ment New York: Marcel Dekker.

Carabello, BA, & Gazes, PC (2001). Perle de cardiologie (ed. a II-a). Philadelphia: Hanley pj & Belfus.

Larbalestier, RI, Kinchia, NM, Aranki, SF, et al. (1992). Endocardita bacteriană acută - optimizarea rezultatelor chirurgicale. Circulație, 86 (Supl. 2), II-68-II-74, 2. O

al Jubair, K., al Fagih, MR, Ashmeg A, et al. (1992). Operații cardiace în timpul endocarditei active. J Thorac Cardiovasc Surg, 104, 487-490.

Musci, M., Weng, Y., Hubler, M., și colab. (2009). Înlocuirea rădăcinii aortice cu homogrefă în endocardita infecțioasă activă nativă sau protetică: Experiență de douăzeci de ani într-un singur centru. 3 J Thorac Cardiovasc Surg, Epub înainte de tipărire.

Wisenbaugh, T., Spann, JF, & Carabello, BA (1984). Diferențele de performanță miocardică

manance și încărcare între pacienții cu cantități similare de insuficiență aortică cronică față de insuficiență mitrală cronică. J Am Coll Cardiol, 3, 916-923. EL

Feiring, AJ și Rumberger, JA (1992). Analiza tomografică computerizată ultrarapidă a raporturilor regionale C rază-grosime a peretelui în ventriculul stâng uman normal și supraîncărcat de volum. Circulaţie, 85, 1423-1432.

Taniguchi, K., Nakano, S., Kawashima, Y., et al. (1990). Ejecție ventriculară stângă perfor

stresul peretelui și starea contractilă în regurgitarea aortică înainte și după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 82, 798-807. q

Gascho, JA, Mueller, TM, Eastham, C., și colab. (1982). Efectul hipertrofiei supraîncărcării de volum asupra circulației coronariene la câinii treji. Cardiovasc Res, 16(5), 288-292.

Borer, JS, Truter, SL, Herrold, EM și colab. (2002). Baza celulară și moleculară a insuficienței cardiace în bolile valvulare regurgitante: matricea extracelulară miocardică ca element de bază pentru terapia viitoare. Adv Cardiol, 39, 7-14.

Schwarz, F., Flameng, W., Schaper, J., și colab. (1978). Structura și funcția miocardică la pacienții cu boală valvulară aortică și relația lor cu rezultatele postoperatorii. Am J Cardiol, 41, 661-669.

Klodas, E., Enriquez-Sarano, M., Tajik, AJ, et al. (1996). Chirurgia pentru insuficiența aortică la femei: indicații și rezultate contrastante în comparație cu bărbații. Circulation, 94, 2472-2478.

Bonow, RO, Rosing, DR, Maron, BJ, et al. (1984). Inversarea disfuncției ventriculare stângi după înlocuirea valvei aortice pentru insuficiența aortică cronică: influența duratei disfuncției ventriculare stângi preoperatorii. Circulation, 70, 570-579.

Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, & Society for Cardiovascular

Angiography and Interventions. (2006). Ghidurile din 2006 pentru managementul pacienților cu boală cardiacă valvulară: un raport al grupului de lucru al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii privind ghidurile de practică (comitet de redactare pentru a revizui liniile directoare din 1998 pentru managementul pacienților cu boală valvulară): dezvoltat în colaborare cu Society of Cardiovascular Anesthesiologists: susținut de Societatea de Intervenție și Tehologie Cardiovasculară și de Angajare. Circulație, 114(5), e84-231.

Krayenbuehl, HP, Hess, OM, Monrad, ES și colab. (1989). Structura miocardică a ventriculului stâng în boala valvei aortice înainte, intermediar și târziu după înlocuirea valvei aortice. Circulation, 79(4), 744-755.

Scognamiglio, R., Rahimtoola, SH, Fasoli, G., și colab. (1994). Nifedipină la pacienții asimptomatici cu insuficiență aortică severă și funcție normală a ventriculului stâng. N Engl J Med, 331, 689-694.

Evangelista, A., Tornos, P., Sambola, A., et al. (2005). Terapia vasodilatatoare pe termen lung la pacienții cu insuficiență aortică severă. N Engl J Med, 353(13), 1342-1349.

Sampat, U., Varadarajan, P., Turk, R., et al. (2009). Efectul terapiei cu beta-blocante asupra supraviețuirii la pacienții cu insuficiență aortică severă. J Am Coll Cardiol, 54(5), 452-457.

Chaliki, HP, Mohty, D., Avierinos, JF, et al. (2002). Rezultate după înlocuirea valvei aortice la pacienții cu insuficiență aortică severă și funcția ventriculară stângă redusă semnificativ. Circulation, 106(21), 2687-2693.

Carabello, BA (1988). Regurgitarea mitrală: principii fiziopatologice de bază. Mod Concepts Cardiovasc Dis, 57, 53-58.

Yoran, C., Yellin, EL, Becker, RM, et al. (1979). Mecanismul de reducere a insuficienței mitrale cu terapie vasodilatatoare. Am J Cardiol, 43, 773-777.

Grigioni, F., Enriquez-Sarano, M., Ling, LH, et al. (1999). Moarte subită în insuficiența mitrală din cauza foișorului de biți. J Am Coll Cardiol, 34, 2078-2085.

Carabello, BA (1999). Moarte subită în insuficiența mitrală: de ce am fost atât de surprins? J Am Coll Cardiol, 34(7), 2078-2085.

Nagatsu, M., Ishihara, K., Zile, MR, et al. (1994). Efectele reparării valvei mitrale complete versus incomplete în insuficiența mitrală experimentală. J Thorac Cardiovasc Surg, 107(2), 416-423.

Nagatsu, M., Zile, MR, Tsutsui, H., și colab. (1994). Suportul beta-adrenergic nativ pentru disfuncția ventriculară stângă în insuficiența mitrală experimentală normalizează indicii funcției de pompă și contractilă. Circulation, 89(2), 818-826.

Mehta, RH, Supiano, MA, Oral, H., et al. (2000). Relația dintre activarea sistemului nervos simpatic sistemic cu dimensiunea și performanța ecocardiografică a ventriculului stâng și implicațiile acesteia la pacienții cu insuficiență mitrală. Am J Cardiol, 85(11), 1193-1197.

Ling, LH, Enrique-Sarano, M., Seward, JB, et al. (1996). Rezultatul clinic al insuficienței mitrale din cauza foiței cu biți. N Engl J Med, 335, 1417-1423.

Rosenhek, R., Rader, F., Klaar, U., et al. (2006). Rezultatul așteptării vigilente în insuficiența mitrală severă asimptomatică. Circulation, 113(18), 2238-2244, (Epub 1 mai 2006).

Urabe, Y., Mann, DL, Kent, RL, și colab. (1992). Disfuncția contractilă celulară și ventriculară în insuficiența mitrală canină experimentală. Circ Res, 70(1), 131-147.

Mulieri, LA, Leavitt, BJ, Kent, RL și colab. (1993). Defectul de forță-frecvență miocardică în insuficiența cardiacă insuficiență mitrală este inversat pentru forskolin. Circulation, 88(6), 2700-2704.

Carabello, BA (2000). Fiziopatologia insuficienței mitrale. J Heart Valve Dis, 0(5), 600-608, (recenzie).

Nagatamo, Y., Carabello, BA, Hamawaki, M., et al. (1999). Mecanismele translaționale accelerează rata sintezei proteinelor în timpul hipertrofiei de supraîncărcare a presiunii canine. Am J Physiol, 277 (6 pt 2), H2176-H2184.

Matsuo, T., Carabello, BA, Nagatamo, Y., et al. (1998). Mecanisme de hipertrofie cardiacă în supraîncărcarea volumului canin. Am J Physiol, 275(1 pt 2), H65-H74.

Nakano, K., Swindle, MM, Spinale, F., și colab. (1991). Funcția contractilă deprimată din cauza insuficienței mitrale canine se îmbunătățește după corectarea supraîncărcării de volum. J Clin Invest, 87(6), 2077-2086.

Starling, MR (1995). Efectele chirurgiei valvulare asupra funcției contractile ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență mitrală pe termen lung. Circulation, 92, 811-818.

Tsutsui, H., Spinale, FG, Nagatsu, M., și colab. (1994). Efectele blocajului p-adrenergic cronic asupra anomaliilor ventriculare stângi și ale cardiocitelor insuficienței mitrale cronice canine. J Clin Invest, 93, 2639-2648.

Stewart, RA, Raffel, OC, Kerr, AJ și colab. (2008). Studiu pilot pentru evaluarea influenței beta-blocantei asupra volumului insuficienței mitrale și a muncii ventriculare stângi în boala degenerativă a valvei mitrale. Circulation, 118(10), 1041-1046.

Enriquez-Sarano, M., Tajik, AJ, Schaff, HV, et al. (1994). Predicția ecocardiografică a supraviețuirii după corectarea chirurgicală a insuficienței mitrale organice. Circulaţie, 90, 830-837.

Wisenbaugh, T., Dkudicky, D. și Sareli, P. (1994). Predicția rezultatului după înlocuirea valvei pentru insuficiența mitrală reumatică în era conservării cordalelor. Tiraj, 89, 191-197.

Matsumura, T., Ohtaki, F., Tanaka, K., et al. (2003). Predicția ecocardiografică a disfuncției ventriculare stângi după repararea valvei mitrale pentru insuficiența mitrală ca indicator pentru a decide momentul optim al reparației. J Am Coll Cardiol, 42(3), 458-463.

Enriquez-Sarano, M., Schaff, HV, Orszulak, TA, et al. (1995). Reparația valvulară îmbunătățește rezultatul intervenției chirurgicale pentru insuficiența mitrală: o analiză multivariată. Circulation, 91, 1022-1028.

Rozich, JD, Carabello, BA, Usher, BW și colab. (1992). Înlocuirea valvei mitrale cu și fără conservarea cordalei la pacienții cu insuficiență mitrală cronică: mecanisme pentru diferențele în performanța ejecției postoperatorii. Circulație, 86, 1718-1726.

Horskotte, D., Schultz, HD, Bircks, W., și colab. (1993). Efectul conservării cordalei asupra rezultatului tardiv după înlocuirea valvei mitrale: un studiu randomizat. J Heart Valve Dis, 2, 150-158.

David, TE, Uden, DE și Strauss, HD (1983). Importanța aparatului mitral în funcția ventriculară stângă după corectarea insuficienței mitrale. Tiraj, 68, II76-II82.

Trichon, BH, Fleker, GM, Shaw, LK și colab. (2003). Relația dintre frecvența și severitatea insuficienței mitrale cu supraviețuirea la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă. Am J Cardiol, 91(5), 538-543.

Bach, DS și Bolling, SF (1996). Îmbunătățirea după corectarea insuficienței mitrale secundare în cardiomiopatia terminală cu anuloplastie mitrală. Am J Cardiol, 78(8), 966-969.

Wu, AH, Aaronson, KD, Bolling, SF și colab. (2005). Impactul anuloplastiei valvei mitrale asupra riscului de mortalitate la pacienții cu insuficiență mitrală și disfuncție sistolică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 45(3), 381-387.

Mihaljevic, T., Lam, BK, Rajeswaran, J., et al. (2007). Impactul anuloplastiei valvei mitrale combinată cu revascularizarea la pacienții cu insuficiență mitrală ischemică funcțională. J Am Coll Cardiol, 49(22), 2191-2201.

Piazza, N., Asgar, A., Ibrahim, R., et al. (2009). Terapie transcateter mitrală și valvulară pulmonară. J Am Coll Cardiol, 53(20), 1837-1851.

Roudaut, R., Lafitte, S., Roudaut, M. F, et al. (2009). Managementul obstrucției valvei cardiace protetice: fibrinoliză versus intervenție chirurgicală. Rezultate timpurii și urmărire pe termen lung într-un studiu unic de 263 de cazuri. Arch Cardiovasc Dis, 102(4), 269-277.

Sasayama, S., Ross, J., Jr., Franklin, D., şi colab. (1976). Adaptări ale ventriculului stâng la suprasolicitarea presiunii cronice. Circ Res, 38, 172-178.

Gunther, S. şi Grossman, W. (1979). Determinanţi ai funcţiei ventriculare în hipertrofia suprasolicitarii presiunii la om. Circulation, 59(4), 679-688.

Murakami, T., Hess, OM, Gage, JE, et al. (1986). Dinamica de umplere diastolică la pacienții cu stenoză aortică. Circulation, 73, 1162-1174.

Villari, B., Campbell, SE, Hess, OM, et al. (1993). Influența rețelei de colagen asupra funcției sistolice și diastolice a ventriculului stâng în boala valvei aortice. J Am Coll Cardiol, 22, 1477-1484.

Carabello, BA, Green, LH, Grossman, W., et al. (1980). Determinanți hemodinamici ai prognosticului înlocuirii valvei aortice în stenoza aortică critică și insuficiența cardiacă congestivă avansată. Tiraj, 62, 42-48.

Huber, D., Grimm, J., Koch, R., şi colab. (1981). Determinanţi ai performanţei de ejecţie în stenoza aortică. Circulaţie, 64, 126-134.

Kupari, M., Turto, H., & Lommi, J. (2005). Hipertrofia ventriculară stângă în stenoza valvei aortice: preventivă sau promotivă a disfuncției sistolice și a insuficienței cardiace? Eur Heart J, 26, 1790-1796.

Dumesnil, JG, Pibarot, P., & Carabello, B. (8 septembrie 2009). Debit scăzut paradoxal și/sau stenoză aortică severă cu gradient scăzut, în ciuda fracției de ejecție a ventriculului stâng conservate: implicații pentru diagnostic și tratament. Eur Heart J, (Epub înainte de tipărire).

Lorell, BH și Carabello, BA (2000). Hipertrofia ventriculară stângă: patogeneză, detecție și prognostic. Circulation, 102(4), 470-479 (recenzie).

Marcus, ML, Doty, DB, Hiratzka, LF și colab. (1982). Scăderea rezervei coronariene: un mecanism pentru angina pectorală la pacienții cu stenoză aortică și artere coronare normale. N Engl J Med, 307, 1362-1367.

Zile, MR, Green, GR, Schuyler, GT și colab. (2001). Citoscheletul cardiocitelor la pacienții cu hipertrofie de supraîncărcare a presiunii ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 37(4), 1080-1084.

Buermans, HPJ, Redout, EM, Schiel, AE și colab. (2005). Analiza micro-matrice dezvăluie profiluri pivot de expresie divergente a ARNm la începutul dezvoltării fie a hipertrofiei ventriculare compensate, fie a insuficienței cardiace. Physiol Genomics, 21, 314-323.

Connolly, HM, Oh, JK, Orszulak, TA și colab. (1997). Înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică cu disfuncție ventriculară stângă severă: indicatori de prognostic. Circulation, 95, 2395-2400.

Brogan, WC, III, Grayburn, PA, Lange, RA și colab. (1993). Prognosticul după înlocuirea valvulară la pacienții cu stenoză aortică severă și un gradient de presiune transvalvular scăzut. J Am Coll Cardiol, 21, 1657-1660.

Connolly, HM, Oh, JK, Schaff, HV și colab. (2000). Stenoză aortică severă cu gradient transvalvular scăzut și disfuncție ventriculară stângă severă: rezultat al înlocuirii valvei aortice la 52 de pacienți. Tiraj, 101, 1940-1946.

Pereira, JJ, Lauer, MS, Bashier, M., și colab. (2002). Supraviețuirea după înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică severă cu gradienți transvalvulari mici și disfuncție ventriculară stângă severă. J Am Coll Cardiol, 39(8), 1364-1365.

Din Monin, JL, Quere, JP, Monchi, M., et al. (2003). Stenoza aortică cu gradient scăzut: stratificarea riscului operator și predictori pentru rezultatul pe termen lung: un studiu multicentric care utilizează hemodinamica stresului cu dobutamina. Circulation, 108, 319-324.

Quere, JP, Monin, JL, Levy, F., și colab. (2006). Influența rezervei contractile ventriculare stângi preoperatorii asupra fracției de ejecție postoperatorie în stenoza aortică cu gradient scăzut. Circulation, 113(14), 1738-1744, (Epub 3 aprilie 2006).

Cannon, JD, Zile, MR, Crawfor, FA și colab. (1992). Rezistența valvei aortice ca adjuvant al formulei Gorlin în evaluarea severității stenozei aortice la pacienții simptomatici. J Am Coll Cardiol, 20, 1517-1523.

DeFilippi, CR, Willett, DL, Brickner, ME și colab. (1995). Utilitatea ecocardiografiei cu dobutamina pentru a distinge stenoza aortică valvulară severă de cea neseveră la pacienții cu funcție ventriculară stângă deprimată și gradienți transvalvulari mici. Am J Cardiol, 75, 191-194.

Gash, AK, Carabello, BA, Cepin, D., et al. (1983). Performanța ejecției ventriculare stângi și funcția mușchilor sistolici la pacienții cu stenoză mitrală. Circulation, 67(1), 148-154.

Mohan, JC, Khalilullah, M. și Arora, R. (1989). Contractilitatea intrinsecă a ventriculului stâng în stenoza mitrală reumatică pură. Am J Cardiol, 64, 240.

Mahoney, PD, Loh, E., Blitz, LR, et al. (2001). Efectele hemodinamice ale oxidului nitric inhalat la femeile cu stenoză mitrală și hipertensiune pulmonară. Am J Cardiol, 87(2), 188-192.

Wroblewski, E., James, F., Spann, JF, et al. (1981). Performanța ventriculului drept în stenoza mitrală. Am J Cardiol, 47(1), 51-55.

Ishibashi, Y., Rembert, JC, Carabello, BA, et al. (2001). Funcția miocardică normală în hipertrofia severă de supraîncărcare a volumului ventricularului drept. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 28(1), H11-H16.

Berry, D. (2009). Înlocuirea percutanată a valvei aortice: un progres important în cardiologie. Eur Heart J, 30(18), 2167-2169.

CAPITOLUL 30

Insuficiența cardiacă ca o consecință a bolilor cardiace congenitale

Julian Booker și Wayne Franklin

În societățile occidentale, cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace la adulți este „dobândită" și apare, în general, secundar bolii coronariene și/sau hipertensiunii arteriale (vezi capitolele 22, 23 și 28).1-0 Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă dobândită în America de Nord și Europa este de aproximativ unul din cinci pentru un bărbat de 40 de ani. Cu toate acestea, incidența adevărată a insuficienței cardiace la adulții cu boală cardiacă congenitală nu este cunoscută, în special în Statele Unite, unde bazele de date universale de îngrijire a sănătății nu sunt disponibile. Mai mult, așa cum se va discuta mai târziu, cauza insuficienței cardiace la adulții cu boală cardiacă congenitală este extrem de complexă și se manifestă fie ca disfuncție sistolica și/sau diastolică a ventriculului stâng, drept sau unic, ceea ce face dificilă obținerea de date epidemiologice privind incidența reală a insuficienței cardiace la această populație. În capitolul următor vom aborda ce tipuri de pacienți cu boală cardiacă congenitală la adulți dezvoltă insuficiență cardiacă și vom discuta ce opțiuni de tratament sunt disponibile.

ROLUL CARDIACULUI CONGENITAL

Termenul de boală cardiacă congenitală se referă la anomalii structurale ale inimii, pericardului și/sau ale vaselor mari care sunt prezente încă de la naștere.7 Unele defecte pot fi semnificative funcțional la naștere sau pot deveni astfel de-a lungul vieții până la vârsta adultă. Rata bolilor cardiace congenitale este de aproximativ șase până la opt la 1000 de născuți vii. Cu toate acestea, multe dintre acestea, cum ar fi micile defecte ale septului atrial, nu vor deveni niciodată semnificative din punct de vedere clinic.8-10 Extrapolarea acestor date indică faptul că pot exista până la 1,3 milioane de persoane cu boli cardiace congenitale numai în Statele Unite10, dintre care 800.000 sau mai mulți fiind adulți.11-13.

Aproximativ 15% dintre copiii născuți cu CHD vor avea defecte care pot pune viața în pericol.10 Mulți dintre acești pacienți vor avea leziuni complexe sau cianotice. Aceste defecte includ diverse combinații de șunturi, leziuni obstructive, malformații ale camerei și discordanță între camerele cardiace, inclusiv vasele mari. Anatomia anormală duce la dereglări ale presiunii intracardiace și volumelor cu flux nefiziologic.14 Dacă nu apare nicio altă formă de leziune cardiacă, adulții cu boală cardiacă congenitală pot trăi cronic ani de zile cu un proces de boală indolent care este lent progresiv până când individul prezintă simptome evidente de insuficiență cardiacă. Spre deosebire de majoritatea IC la adult în

care este dobândită anomalia vinovată (de exemplu, boală coronariană sau miocardită virală), unele defecte congenitale care predispun la eventuale cardiomiopatii și IC sunt prezente la naștere. Din acest motiv, a fost denumit „sindromul inițial de insuficiență cardiacă".14"

Intervenția chirurgicală este piatra de temelie a terapiei pentru bolile cardiace congenitale complexe. În era prechirurgicală, doar 20% dintre copiii cu boli cardiace congenitale complexe ar putea ajunge la vârsta adultă. Astăzi, aproape 90% din toți pacienții cu boli cardiace congenitale vor trăi până la vârsta adultă.15 Prevalența mai mare este legată în primul rând de supraviețuirea îmbunătățită, care coincide cu dezvoltarea și îmbunătățirea ulterioară a tehnicilor chirurgicale și a îngrijirii medicale postoperatorii. Scopul intervenției chirurgicale este de a aproxima cât mai aproape posibil funcția anatomică și hemodinamică normală. O minoritate de pacienți pot fi supuși unei proceduri cu adevărat corective și, prin urmare, reparațiile chirurgicale sunt

raportat ca insuficienta cardiaca. Insuficiența cardiacă a reprezentat 21% din numărul total de decese. „Moartea subită", care a constituit 26% din mortalitatea totală, a fost cauza principală de deces și, cel mai probabil, a constat din unii pacienți cu insuficiență cardiacă.17 Aceste constatări au fost coroborate de Nieminen și colab. care au descoperit că pe o perioadă de urmărire de 45 de ani, 40% dintre pacienți au murit ca urmare directă a insuficienței cardiace.18

Ventriculul drept sistemic

Există o concepție greșită larg răspândită că ventriculul drept joacă un rol limitat în cerințele hemodinamice generale ale sistemului circulator. În comparație cu ventriculul stâng, are o fiziologie și o anatomie foarte complexe și prost înțelese. Din cauza acestor diferențe, rolul ventriculului drept în ciclul cardiac și debitul cardiac este adesea subestimat și probabil subestimat. Spre deosebire de ventriculul stâng, ventriculul drept este potrivit pentru a tolera modificările dramatice ale volumului și preîncărcării care pot apărea cu modificări ale presiunii intratoracice și ale întoarcerii venoase, în timp ce capacitatea sa de a face față creșterilor acute ale postsarcinii este limitată.19

În inima normală, ventriculul drept susține circulația pulmonară. Cu toate acestea, în bolile cardiace congenitale, ventriculul drept morfologic poate fi forțat să întâmpine rezistența mai mare a circulației sistemice, cum ar fi la pacienții cu transpunere a arterelor mari sau în fiziologia ventriculului unic cu ventricul drept. Din punct de vedere mecanic, ventriculul drept morfologic nu este echipat pentru a rezista rezistenței sistemice la nesfârșit. Ventriculul drept suferă modificări adaptive, cum ar fi hipertrofia, pentru a ajuta la susținerea presiunilor sistemice, deși urmează invariabil modificări dezadaptative, cum ar fi dilatarea ventriculară. Ca rezultat, o mare parte a insuficienței cardiace în bolile cardiace congenitale complexe rezultă din disfuncția morfologică a ventriculului drept.

Nu este clar dacă supraîncărcarea de presiune singură este responsabilă pentru eșecul ventriculului drept. Au fost observate deficiențe ale rezervei de flux și defecte de perfuzie miocardică, care sugerează un flux sanguin insuficient.20-21 Fluxul sanguin insuficient nu pare să fie un rezultat al bolii coronariene, ci mai degrabă nepotrivirea cererii-oferta din cauza tensiunii crescute a peretelui și distribuției coronariene inadecvate la ventriculul drept pentru a satisface cererea crescută.22 insule de miocard compatibile cu fibroza regională

(Figura 30-2).23,24 Ca rezultat, insuficiența ventriculului drept sistemic duce în cele din urmă la insuficiență cardiacă similară clinic cu insuficiența cardiacă clasică care apare secundar insuficienței ventriculare stângi (LV).

L-TGA (Levo-Transpunerea marilor artere)

Nomenclatura pentru transpunerea corectată congenital a arterelor mari variază de la cc-TGA ro L-TGA la discordanță atrioventriculară, ventriculo-arterială, până la inversiunea ventriculară mai simplu. Din punct de vedere anatomic, aceasta are ca rezultat aorta care provine din ventriculul drept și artera pulmonară care provine din ventriculul stâng. TGA corectată congenital, fie singură, fie în combinație cu alte defecte cardiace congenitale, este o entitate relativ rară care apare în mai puțin de 1% din toate leziunile cardiace congenitale. cc-TGA izolat (adică, fără defecte cardiace congenitale suplimentare) este extrem de rar, apărând în mai puțin de 2% din cazuri.28 Sunt de așteptat leziuni cardiace asociate în cadrul cc-TGA, cu stenoză valvulară pulmonară sau subpulmonică care apare în 74%, defectul sept ventricular în 74%, anomalii ale sistemului ventricular și valvular (atrioventriculare și valvulare) în 74%; 38% dintre pacienți. De asemenea, blocul cardiac complet apare la până la 2% dintre pacienți pe an. Populația de pacienți cu cc-TGA este în mare parte eterogenă și există un număr relativ mic de pacienți cu această leziune primară, ceea ce îngreunează studiile epidemiologice.

Spre deosebire de boala cardiacă congenitală cianotică, în care chirurgia paliativă sau corectivă în copilărie este frecvent necesară pentru supraviețuirea pe termen lung, acest lucru nu este întotdeauna cazul cu cc-TGA. Mulți dintre acești pacienți supraviețuiesc până la adolescență și prima lor prezentare de insuficiență ventriculară clinică este la vârsta adultă. Din punct de vedere istoric, dacă a fost efectuată o operație, aceasta a implicat repararea leziunilor asociate semnificative hemodinamic. Dacă era prezentă obstrucția tractului de ieșire subpulmonar, atunci o conductă cu valvă a ocolit obstrucția, lăsând ventriculul stâng morfologic ca ventricul subpulmonic și ventriculul drept morfologic susținând circulația sistemică. În unele studii chirurgicale, supraviețuirea pe termen lung după intervenția chirurgicală a fost dezamăgitoare, cu aproximativ 50% până la 60% supraviețuire postoperatorie la 10 ani. Șaptezeci la sută până la 100% dintre decese ar putea fi direct atribuite insuficienței morfologice progresive a ventriculului drept (VD).25-27.

Un studiu realizat de Presbitero et al a constatat că 24% dintre pacienții din a cincea decadă de viață au avut insuficiență cardiacă. Până în a șasea decadă de viață, 77% au fost

diagnosticați cu insuficiență cardiacă. Eșecul ventriculului drept sistemic face parte din istoria naturală a bolii, dar natura eterogenă a populației face dificilă predicția apariției acesteia. Douăsprezece la sută au dezvoltat regurgitare semnificativă a valvei AV în a patra decadă de viață. Cu toate acestea, acest număr a crescut la aproximativ 70% în a șasea decadă.28 Nu este clar dacă regurgitarea valvei AV a fost rezultatul agravării insuficienței ventriculare sau dacă supraîncărcarea de volum rezultată a precipitat eșecul. Cu toate acestea, regurgitarea sistemică a valvei AV poate fi un marker pentru insuficiența sistemică iminentă a VD.

În ultimele 2 decenii, mai mulți pacienți cu cc-TGA au fost supuși operației „duble-switch". La acești pacienți, ventriculul stâng morfologic a devenit condiționat pentru a face față sarcinii de lucru a circulației pulmonare. Majoritatea acestor pacienți prezintă un anumit grad de obstrucție a TSVS pulmonar, de obicei stenoză subpulmonică. La acești pacienți, postsarcina pe care trebuie să o depășească ventriculul stâng subpulmonic este mai mare decât ceea ce ar fi văzut de un ventricul drept subpulmonic normal. Cu toate acestea, o minoritate semnificativă de pacienți cu cc-TGA vor avea stenoză subpulmonică insuficientă (sau absentă) pentru a pregăti în mod adecvat ventriculul stâng morfologic. Acești ventriculi stângi neantrenați nu vor fi condiționati în mod adecvat pentru a face față presiunilor sistemice după ce a avut loc schimbarea dublă. La acești pacienți, ca primă etapă a „operației cu dublu comutator", acest subgrup poate fi supus benzării arterei pulmonare, ceea ce crește postsarcina pe care trebuie să o înfrunte ventriculul stâng subpulmonic și servește la reantrenarea ventriculului stâng. Ventriculul stâng poate fi convertit în poziție sistemică, iar ventriculul drept este comutat în poziție subpulmonică.

D-TGA (Dextro-Transpunerea marilor artere)

Dextropunerea-transpunerea marilor artere (d-TGA, discordanță ventriculo-arterială sau transpunerea completă) este incompatibilă cu viața pe termen lung, deoarece majoritatea bebelușilor nereparați au murit în primul an de viață. Rezultatul defectului congenital sunt două circulații separate, fără amestecare. Ca și alte boli cardiace congenitale cianotice, intervenția chirurgicală este de obicei necesară pentru a ajunge la vârsta adultă. Supraviețuirea pe termen lung necesită o redirecționare a circulației pentru a crea două căi circulatorii prin două deflectoare inter-atriale care sunt în serie.

Operațiile de comutare atrială descrise de Senning în 195929 și Mustard în 196430 au revoluționat tratamentul pacienților cu d-TGA. Înainte de dezvoltarea procedurii de comutare atrială, a existat o mortalitate de aproximativ 90% în primul an de viață. Odată cu apariția procedurii, a fost posibilă supraviețuirea pe termen lung mai mare de 90%. Fiziologic, rezultatul comutării atriale este similar cu cel al cc-TGA, unde ventriculul drept morfologic devine ventriculul sistemic. Ca și în cazul cc-TGA, disfuncția ventriculului drept sistemic joacă un rol semnificativ în insuficiența cardiacă în d-TGA, deși incidența raportată a disfuncției VD este foarte variabilă, ajungând până la 66%. insuficienta cardiaca in d-TGA.

După mulți ani cu un ventricul drept sistemic după procedura Mustard sau Senning, opțiunile chirurgicale pentru supraviețuirea pe termen lung sunt limitate, lăsând doar un

dispozitiv de transplant de inimă/asistență ventriculară sau procedura de „conversie comutatoare”. Conversia comutatorului arterial este un proces în două etape conceput pentru „reantrenarea” ventriculului stâng să preia ca cameră de pompă sistemică, similar, în teorie, cu operația de „comutator dublu” pentru cc-TGA. Acest lucru se realizează prin plasarea unei benzi de arteră pulmonară în poziție pentru a crește postsarcina împotriva ventriculului stâng. Această creștere implementată chirurgical a postsarcinii determină hipertrofierea ventriculului stâng în prezența rezistenței vasculare sistemice. Nu este clar cât timp trebuie lăsată banda arterei pulmonare și uneori trebuie făcute mai multe runde de strângere a benzii pentru a „mima” rezistența sistemică. Cel puțin 18 luni este adesea timpul obișnuit pentru recalificare. Apoi, când ventriculul stâng este considerat suficient de „reantrenat”, deflectoarele atriale sunt demontate, se creează un sept atrial și se efectuează o operație de comutare arterială, în care arterele mari sunt tăiate peste foile valvei și comutate astfel încât artera pulmonară să ia naștere din fosta valvă aortică (acum numită „denumită în prezent „valva aortică”) și supapa pulmonală din fosta valvă aortică. (numită acum „valva neoaortică”). Procedura s-a arătat promițătoare în populația pediatrică, dar a avut recenzii hotărât mixte la adulți. Două serii mari de cazuri au arătat că procedura este fezabilă în populația adultă, dar o supraviețuire pe termen lung relativ scăzută nu a îndeplinit așteptările.35-36 Într-un studiu realizat de Poirier și Mee, vârsta mai mare de 12 ani a fost asociată cu o șansă mai mare de insuficiență ventriculară și mortalitate.36 Un al doilea studiu realizat de Cochrane și colab. serie, care luate împreună pot sugera că în prezent transplantul cardiac sau suportul mecanic poate fi opțiunea preferată față de conversia comutatorului arterial.38-41 Cu toate acestea, odată trecută perioada imediat postoperatorie, unele studii raportează că 89% dintre pacienți vor normaliza funcția VD și până la 91% vor normaliza funcția VS.36.

Jatene și colab. au raportat pentru prima dată în 1976 o încercare de corectare anatomică adevărată pentru d-TGA în care descriu „operația de comutare arterială.42” Rezultatele raportate pe termen lung au fost foarte bune, cu rapoarte de supraviețuire de aproximativ 90% la 10 ani.43-44 Calitatea vieții după schimbarea arterială este superioară celei a pacienților care sunt supuși unei operații de comutare atrială în procente de limitări zilnice ale pacienților. Există un procent mic, dar distinct de pacienți care au probleme cu perfuzia coronariană legată de ischemia coronariană, fie dintr-un curs coronarian anormal, fie din sechelele pe termen lung ale reimplantării coronariene în momentul operației, care pot duce la boli ostiale.46 Rezultatele pe termen lung ale acestor pacienți cu schimbare arterială nu au fost încă determinate, deoarece majoritatea adolescenților sunt acum târzii și timpurii.

Fontan și fiziologia ventriculului unic

Un număr considerabil de indivizi cu malformații cardiace congenitale complexe au un singur ventricul funcțional. Prin definiție, un singur ventricul este definit anatomic prin lipsa porțiunii netrabeculate a unui ventricul, care este intrarea ventriculară a fiecărui ventricul. Din punct de vedere clinic, acesta se poate prezenta ca un ventricul de intrare dublă sau de intrare comună cu un ventricul primar funcțional mai mare și un ventricul

rudimentar mai mic. La pacienții cu fiziologie de un singur ventricul, există amestec de sânge arterial și venos. Această amestecare poate duce la cianoză dacă există un flux sanguin pulmonar inadecvat sau la supracirculație pulmonară (cu posibilă dezvoltare ulterioară a hipertensiunii pulmonare) dacă există un flux sanguin pulmonar semnificativ prea mare de la un șunt de la stânga la dreapta.

Procedura Fontan servește ca paliație definitivă pentru pacienții cu un singur ventricul.47 Procedura Fontan a evoluat încă de la începuturile sale în 1971, deși premisa de bază rămâne aceeași. Operația inițială efectuată de Fontan și colab. a fost o conexiune atriopulmonară directă, creând o legătură anastomotică directă între atriul drept și artera pulmonară principală.48 În ultimii ani, această tehnică a fost înlocuită de varianta „Fontan modificat", încorporând un tunel lateral prin atriul drept sau, mai recent,

ani, o conductă cardiacă suplimentară, în care se folosește un tub Gore-Tex de la IVC la artera pulmonară dreaptă pentru a ocoli inima dreaptă hipoplastică. Circulația Fontan, cunoscută și sub denumirea de conexiune cavopulmonară totală (TCPC), are ca rezultat devierea directă a sângelui venos sistemic cu flux pasiv prin circuitul pulmonar, deoarece nu există o pompă RV. Operația Fontan este acum cea mai frecventă intervenție chirurgicală efectuată pentru defecte cardiace congenitale după vârsta de 2 ani. O întreagă generație de pacienți cu ventriculi unici, care au suferit operația paliativă Fontan, a ajuns acum la vârsta adultă.

Acum cunoaștem tendința circulației Fontan de a se descurca bine timp de 20 de ani, dar apoi au un declin clinic progresiv, cu stadiul final al acestui proces adesea denumit „Fontan eșuat". Termenul „Fontan eșuat" se referă la mai multe evenimente clinice care contribuie la un debit cardiac scăzut. Circuitul Fontan eșuat poate exista izolat, dar poate fi văzut și în combinație cu disfuncția sistolică ventriculară. Mai precis, starea Fontan eșuată se ocupă de ineficiența circulației atriopulmonare, complicată de lipsa unei adevărate pompe RV care să ajute fluxul sanguin pulmonar. Alte complicații care contribuie la această stare sunt tahicardiile atriale recurente (adesea tahicardie intra-atrială reintratoare) și presiunea ridicată a circuitului Fontan atrial drept.

Fiziologia Fontan normală se bazează pe o rezistență vasculară pulmonară normală, scăzută.49 Deteriorarea circuitului atrio-pulmonar poate fi cauzată de fluxul inadecvat la două niveluri: (1) întoarcere venoasă sistemică inadecvată sau (2) întoarcere venoasă pulmonară inadecvată. Restrângerea întoarcerii venoase sistemice poate fi iatrogenă, legată de formarea de tromb sau de un alt proces obstructiv. De asemenea, orice creștere a rezistenței vasculare pulmonare (cum ar fi infecțiile respiratorii, apneea în somn sau embolii pulmonari) poate duce la scăderea circulației pulmonare și poate duce în cele din urmă la compromis hemodinamic, care se poate prezenta sub formă de ascită și edem la nivelul extremităților inferioare. Rolul pe care trombii îl joacă în deteriorarea circuitului Fontan nu poate fi exagerat. Fontanul clasic predispune la dilatarea atrială masivă, care poate avea mai puțin flux laminar și zone potențiale de stază de sânge. Acest mediu

homodinamic modificat predispune la o „stare de curgere lentă" și formarea de trombi. Tromburile la orice nivel al returului venos sistemic, dar în special cele care implică atriul drept sau emboliile arterei pulmonare sunt frecvent responsabile pentru eșecul circuitului. Cu toate acestea, compresia venelor pulmonare de către un atriu sever dilatat este semnificativ mai puțin frecventă, dar este totuși o entitate recunoscută.

Din punct de vedere clinic, poate fi dificil să se diferențieze simptomele legate de circuitul Fontan eșuat de cele legate de insuficiența ventriculară, deoarece poate exista o suprapunere semnificativă. Starea Fontan eșuată poate duce la compromis cardiopulmonar și la un sindrom clinic analog cu insuficiența cardiacă „pe partea dreaptă" a inimii biventriculare, inclusiv edem la nivelul extremităților inferioare, enteropatie cu pierdere de proteine, oboseală ușoară și intoleranță la efort. În plus, acești pacienți sunt expuși riscului de apariție a aritmiilor atriale macroreintrante (cum ar fi tahicardia intraatrială reintratoare) din cauza dilatației atriale drepte severe și/sau a cicatricilor chirurgicale atriale. De asemenea, cianoza se poate dezvolta din mici scurgeri în circuitul Fontan (care provoacă un șunt de la dreapta la stânga în atriul stâng) sau colaterale venovenoase (cum ar fi de la vena subclavie la venele pulmonare). Tahicardia sau cianoza sunt două afecțiuni care necesită investigații suplimentare imediat. Insuficiența ventriculară stângă concomitentă are ca rezultat congestie pulmonară și un scenariu clinic general similar cu cel al insuficienței biventriculare.

Supravegherea atentă este necesară deoarece eșecul circuitului Fontan este obișnuit, în special la pacienții care au 20 de ani după paliația inițială Fontan. Există o serie de factori de risc care s-a dovedit că plasează un pacient la un risc crescut de defecțiune a circuitului Fontan. Prezența conexiunii atriopulmonare (cunoscută sub denumirea de „Fontanul clasic"), vârsta mai tânără la momentul operației, absența unei fenestrari deflectoare, anatomia distorsionată a arterei pulmonare, prezența unei valve tricuspide drepte ca doar valvă atrioventriculară, o presiune medie în artera pulmonară mai mare sau egală cu 19 mm NY HHA, prezența permanentă a unui stimulator cardiac, o clasificare mai slabă a stimulatorului. În schimb, un ventricul stâng morfologic cu concordanță arterială normală sau un singur ventricul drept tinde să fie protector. Cu toate acestea, la pacienții cu reparație Fontan, predictorii independenți ai morții legate de insuficiența cardiacă sunt prezența unui singur ventricul drept morfologic, presiunea atrială dreaptă crescută și enteropatia cu pierdere de proteine.51

Observarea atentă a dezvoltării insuficienței cardiace este esențială pentru îngrijirea acestor pacienți. Opțiunea de tratament primară pentru eșecul circuitului Fontan este chirurgicală. Procedura de revizuire Fontan, o procedură chirurgicală corectivă efectuată atunci când un circuit Fontan a eșuat, a devenit relativ obișnuită în instituția noastră în ultimii câțiva ani. Revizia Fontan implică demultirea atriului drept mărit, conversia Fontanului clasic sau a uneia dintre iterațiile sale anterioare într-un tunel lateral sau un conduct extracardiac, efectuarea unei operații Maze modificate și plasarea unui stimulator cardiac epicardic.52 Unele indicații pentru revizuire includ tahicardia supraventriculară, cianoza persistentă, „enterofiziologia" cu pierdere de proteine sau pur și simplu

„enterofiziologia” fontanică. Selectarea atentă a pacientului și urmărirea clinică atentă postoperator sunt obligatorii.

Leziuni cu supraîncărcare de volum

Insuficiența VD se poate dezvolta, de asemenea, ca răspuns la supraîncărcarea volumului VD ca o consecință a fluxului crescut către ventriculul drept. Cele mai frecvente cauze asociate congenital sunt defectele septului atrial sau o valvă atrioventriculară regurgitante, care se observă frecvent în cadrul anomaliei Ebstein. Pacienții cu tetralogie reparată a lui Fallot pot prezenta insuficiență cardiacă din cauza supraîncărcării de volum și presiune ca o consecință a insuficienței pulmonare cronice.53-55 Volumul crescut duce la dilatarea compensatorie a ventriculului drept, care inițial ajută la creșterea debitului cardiac prin îmbunătățirea contractilității prin mecanismul Starling. În timp, dilatarea devine dezadaptativă și contractilitatea VD scade odată ce dilatarea depășește dimensiunea optimă.

Leziunile de supraîncărcare de volum semnificativ hemodinamic trebuie corectate chirurgical. Majoritatea defectelor septale atriale au opțiunea de a fi închise percutanat sau chirurgical. Opțiunea de închidere percutanată înseamnă că odată ce o leziune semnificativă hemodinamic este identificată, aceasta poate fi reparată electiv cât mai curând posibil pentru a preveni sau a inversa complicațiile stării cronice de supraîncărcare a volumului. Insuficiența cardiacă legată de repararea chirurgicală a tetralogiei Fallot și insuficiența valvulară pulmonară cronică, în general, ar trebui abordate fie prin înlocuirea chirurgicală a valvei pulmonare, fie prin implantarea valvei pulmonare percutanate. Acești pacienți au suferit cel puțin o operație și, în multe cazuri, operații multiple până la vârsta adultă. Repararea chirurgicală a insuficienței pulmonare poate să nu fie durabilă și perspectiva unor reparații suplimentare prin sternotomii repetate este o provocare. Prin urmare, scopul este adesea de a amâna cât mai mult posibil înainte de înlocuirea valvei pulmonare, în încercarea de a limita numărul total de operații cardiace, dar pentru a preveni remodelarea cardiacă negativă permanentă. Există date recente care susțin supravegherea neinvazivă de rutină cu imagistică prin rezonanță magentică cardiacă (CMR) și reparații chirurgicale înainte ca indicele de volum al ventriculului drept să ajungă la 170 cc/m2.50

TRATAMENTUL MEDICAL AL INSUFICIENTIEI CARDIACA LA ADULTI CU CARDIACO CONGENITALA

Modelul hemodinamic a fost folosit în mod tradițional pentru a descrie insuficiența cardiacă care apare la adulții cu boli cardiace congenitale. Acest model afirmă că inima constă din două pompe cu deplasare pozitivă în serie și că insuficiența cardiacă este cauzată de disfuncția uneia sau a ambelor pompe. Tratamentul dictat de acest model s-a concentrat în primul rând pe îmbunătățirea contractilității pompei și/sau scăderea rezistenței împotriva căreia trebuie să lucreze pompa. Accentul farmacologic al acestei terapii implică inotropi, diuretice și vasodilatatoare.

În ultimii ani, a existat o schimbare de paradigmă în înțelegerea insuficienței cardiace la adulți. Modelul neurohormonal formează acum baza pentru înțelegerea și tratarea

insuficienței cardiace. Odată cu activarea crescută a mai multor sisteme neurohormonale (vezi capitolele 9 și 10), există o creștere proporțională a eliberării de citokine (vezi capitolul 11).57-00 Mediul neurohormonal alterat este asociat cu semnele și simptomele clinice ale insuficienței cardiace și remodelarea cardiacă rezultată. disfuncție,04-05 și capacitate funcțională slabă.01,02 Studiile ulterioare care examinează efectele inhibitorilor neuroendocrini, cum ar fi p-blocantele,00-70 inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ACE),71-73 blocanții receptorilor de angiotensină,74-77 și inhibitorii aldosteronului au formulat de l78,79 aldosteronului. ipoteza pentru insuficienta cardiaca. Există un număr mic, dar în creștere, de dovezi că răspunsul neurohormonal dezadaptativ joacă un rol important în insuficiența cardiacă legată de defecte congenitale, în același mod în care o face în insuficiența cardiacă din bolile cardiace dobândite. Ca și în insuficiența cardiacă a bolilor cardiace dobândite, există activarea mai multor niveluri ale sistemului neuroendocrin. Există activarea concomitentă a sistemelor simpatoadrenergice (Figura 30-4), renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) (Figura 30-5) și a sistemelor endoteline (vezi Figura 30-4)14,80-85 și eliberarea de citokine inflamatorii. severitatea insuficientei cardiace (vezi Figura 30-5).14

Management medical ambulatoriu

Există date foarte limitate disponibile cu privire la terapia medicală pentru tratarea insuficienței cardiace care dezvoltă pacienți cu boală cardiacă congenitală la adulți. În consecință, la momentul scrierii acestui articol, există date clinice insuficiente pentru a dezvolta algoritmi de tratament „bazați pe dovezi”. Într-adevăr, datele sunt limitate în primul rând la analize retrospective, serii de cazuri și rapoarte de caz pentru tratarea acestor pacienți. Într-adevăr, practic nu există studii prospective în literatura de specialitate a bolilor cardiace congenitale la adulți. Până în prezent, cele mai multe dintre terapiile care sunt utilizate în practica clinică la pacienții adulți cu boli cardiace congenitale au fost extrapolate din studiile privind insuficiența cardiacă la adulții cu boală cardiacă dobândită care afectează ventriculul stâng.

Fundamentul farmacoterapiei pentru insuficiența cardiacă simptomatică la pacienții cu boală cardiacă congenitală la adulți include terapia diuretică pentru controlul congestiei vasculare și edemului pulmonar. Se recomandă prudență atunci când se utilizează diuretice la acei pacienți care au suferit reparații Fontan. Fiziologia Fontan duce la umplerea pasivă, nepulsatilă a patului vascular pulmonar, care este, prin urmare, în întregime dependentă de preîncărcare. În consecință, reducerea preîncărcării cu sau fără depleție de volum poate fi dăunătoare debitului cardiac global. În mod similar, pacienții cu sindrom Eisenmenger sau obstrucție a tractului de ieșire pulmonară cu hipertrofie a VD și disfuncție diastolică ulterioară sunt dependenți în mod similar de preîncărcare.

Sistemul renină-angiotensină aldosteron (RAAS) este activat de scăderea perfuziei renale cauzată de depleția volumului intravascular sau debitul cardiac scăzut, restricția de sodiu sau creșterea impulsului adrenergic și este activat la pacienții cu boală cardiacă congenitală la adulți (vezi Figura 30-4). Deși o serie de studii la adulți cu insuficiență cardiacă avansată au demonstrat beneficiile inhibitorilor ECA asupra funcției VS și remodelării VS la pacienții

cu insuficiență cardiacă de clasa I-IV NYHA (vezi capitolul 45),72,88-90 tratamentul cu ramipril timp de 1 an nu a avut nici un efect asupra fracției de ejecție a VD și nici asupra dimensiunii ventriculului drept într-un mic studiu prospectiv randomizat al pacienților cu sistem randomizat de ventricul drept (Fig. 30-7).91

Blocanții receptorilor de angiotensină (BRA) acționează pentru a inhiba axa renină-angiotensină pe calea sa comună finală, blocând direct legarea angiotensinei-II de receptorul său (vezi capitolele 9 și 45). Datele din studiile CHARM-Alternative,75 ELITE, ELITE II și STRETCH, printre altele, demonstrează efectul pe care ARB-urile îl au asupra disfuncției VS și insuficienței cardiace. Datele din studiul CHARM-Added74 sugerează că terapia concomitentă cu un inhibitor ECA are un beneficiu suplimentar. În insuficiența cardiacă, activarea RAAS duce la creșterea expresiei aldosteronului. Expresia crescută a aldosteronului poate duce la o serie de stări patologice, inclusiv leziuni endoteliale, fibroză miocardică și hipertrofie (vezi capitolul 45).92-97 Pe baza numeroaselor date despre ARA și antagoniștii aldosteronului în insuficiența cardiacă dobândită, acești agenți pot fi, de asemenea, luați în considerare la începutul cursului de tratament al insuficienței cardiace congenitale la adulți.

Una dintre cele mai puternice clase de medicamente din armamentar pentru tratamentul insuficienței cardiace este cea a p-blocantelor (vezi capitolul 40). Nivelurile crescute cronic de catecolamine pot fi cardiotoxice și pot provoca apoptoza miocitelor.98-100 Catecolaminele sunt, de asemenea, activatori potenți ai RAAS.101,102 În plus, p-blocarea ajută la prevenirea și/sau inversarea remodelării cardiace negative. Studiile clinice precum US Carvedilol,103 MERIT-HF,09 și CIBIS-II00 au demonstrat în mod repetat importanța p-blocadei nu numai pentru suprimarea aritmiilor, ci și pentru insuficiența progresivă a pompei în formele dobândite de insuficiență cardiacă. Pe baza datelor actuale privind bolile cardiace dobândite, p-blocantele pot fi luate în considerare și pentru tratamentul insuficienței cardiace care apare în cadrul bolii cardiace congenitale la adulți. Dozele și precauțiile privind începerea acestor agenți la pacienții cu boală cardiacă congenitală adulților sunt identice cu cele cu forme dobândite de boli cardiace (vezi capitolul 40).

Management medical internat

Administrarea intravenoasă rămâne modalitatea principală de administrare a medicamentelor utilizate pentru tratarea insuficienței cardiace decompensate care necesită spitalizare. La fel ca la ambulatoriu

populației, diureticele rămân o piatră de temelie a tratamentului insuficienței cardiace simptomatice. Ele pot fi utilizate frecvent în tratamentul insuficienței cardiace asociate cu malformații cardiace congenitale. Cu toate acestea, ca și în cazul terapiei în ambulatoriu, trebuie acordată precauție extremă atunci când se utilizează diuretice la pacienții după repararea Fontan.

În hipotensiune arterială cu sau fără debit cardiac scăzut, trebuie utilizați vasopresori, inotropi sau o combinație a celor două (vezi capitolul 43). Există date foarte limitate despre

utilizarea inotropilor pentru a trata insuficiența cardiacă decompensată în insuficiența cardiacă congenitală. La instituția noastră, dopamina și dobutamina sunt considerate terapii de primă linie dacă este necesar suport inotrop. Vasopresina, epinefrina și norepinefrina pot fi adăugate în diferite combinații dacă este necesar fie mai mult a-agonism, fie |3-agonism. Se pare că există un rol în creștere pentru inhibitorul de fosfodiesteraza milrinona în tratamentul bolilor cardiace congenitale. În populația pediatrică, inhibarea fosfodiesterazei a avut succes nu numai în prevenirea, ci și în tratamentul unei stări postoperatorii de debit cardiac scăzut după o intervenție chirurgicală cardiacă104-106 și în special după paliația Fontan.107 Impactul hemodinamic al milrinonei, în special, inotropia, lusitropia și vasodilatația pare a fi favorabil pentru tratamentul anumitor sindromuri cardiace congenitale. Nu există studii publicate privind utilizarea antagoniștilor vasopresinei la pacienții cu boală cardiacă congenitală la adulți.

Supraveghere

Istoricul clinic și examenul fizic sunt încă cele mai importante componente ale urmăririi cu succes a pacienților cu insuficiență cardiacă cu boală cardiacă congenitală. Urmărirea atentă a simptomelor și a stării volumului sunt primordiale. Testul de stres cardiopulmonar sau testul de toleranță la efort pot oferi date obiective, care pot ajuta la determinarea stării funcționale a pacientului și a gradului de insuficiență cardiacă.

Disfuncția ventriculară, fie stânga, fie dreaptă,108-110 prevestește un prognostic mai prost în cazul insuficienței cardiace decât funcția ventriculară normală. Presiunea crescută în artera pulmonară este, de asemenea, un predictor al rezultatelor mai rele. Aceste variabile sunt importante nu numai pentru informațiile de prognostic, dar sunt critice

procesul decizional pentru managementul medical și chirurgical adecvat. Ecocardiografia bidimensională poate oferi informații anatomice și informații funcționale. Adăugarea examenului Doppler permite evaluarea hemodinamicii cardiace, inclusiv presiunea arterei pulmonare. Ca urmare a multiplelor operații cardiace, mulți adulți cu boală cardiacă congenitală complexă au frecvent ferestre acustice slabe, ceea ce poate produce o vizualizare suboptimă prin ecocardiografie. Mulți pacienți cu inimă congenitală complexă

RENIN ALDOSTERON

FIGURA 30-5 Nivelurile de renină și aldosteron la pacienții adulți cu boli cardiace congenitale conform clasei funcționale NYHA. După cum sa arătat, activarea axei renină-aldosteron a fost evidentă la pacienții adulți simptomatici cu boli cardiace congenitale față de subiecții de control sau față de cei fără simptome. (Din Bolger AP,

Sharma R, Li W, et al. Activarea neurohormonală și sindromul insuficienței cardiace cronice la adulții cu boală cardiacă congenitală. Circulation 2002;106:92-99.)

boala va avea un ventricul drept morfologic sistemic sau un singur ventricul comun. Un obstacol potențial în examinarea funcției morfologice a funcției VD sau a ventriculului unic comun a fost legat de dificultățile în evaluarea precisă, neinvazivă a funcției lor. Spre deosebire de ventriculul stâng, anatomia complexă a ventriculului drept exclude estimarea ecocardiografică tradițională a fracției de ejecție VD. Tehnicile ecocardiografice utilizate pentru a evalua funcția VD se bazează în mare măsură pe surogate ale fracției de ejecție, cum ar fi excursia inelară măsurată prin Doppler tisular sau necesită ipoteze geometrice complexe pentru a calcula fracția de ejecție.111-113.

Imagistica CMR este o modalitate de imagistică mai nouă, care nu este limitată de unele dintre deficiențele ecocardiografiei, ci are un set propriu care o împiedică să fie all inclusive. CMR are o rezoluție spațială excelentă. Acest lucru permite informații structurale precise și cuantificarea șunturilor. Unul dintre cele mai importante aspecte ale CMR, acesta oferă practicianului instrumentele pentru o analiză volumetrică precisă, inclusiv calculul reproductibil atât al fracțiilor de ejecție a ventriculului stâng, cât și al celui drept. Dacă oricare dintre modalitățile menționate mai sus nu este disponibilă, atunci angiografia cu radionuclizi sau un studiu SPECT cu închidere, ambele tehnici de imagistică nucleară, pot fi utilizate pentru a oferi o evaluare rezonabilă a fracției de ejecție ventriculară fără presupuneri geometrice. Cu toate acestea, aceste teste necesită radiații și oferă informații structurale și funcționale limitate.117 Evaluarea în serie a funcției cardiace trebuie efectuată de rutină deoarece rezultatele vor ghida terapia. Dacă sunt necesare date hemodinamice mai detaliate, cateterismul cardiac poate fi efectuat de către clinicieni instruiți în bolile cardiace congenitale.

Suport mecanic (vezi și capitolul 56)

În ultimele 2 decenii, utilizarea suportului circulator mecanic a devenit mai răspândită. Pentru mulți pacienți cu decompensare acută, severă, mecanică temporară

FIGURA 30-6 Limitarea efortului fizic și activarea neurohormonală la adulții cu boală cardiacă congenitală și la pacienții cu insuficiență cardiacă din alte cauze. A, Relația dintre consumul maxim de oxigen (MVO2) și răspunsul ventilator la efort (VE/VCO2) cu clasa funcțională NYHA la 47 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică noncahectică datorată cardiomiopatiei ischemice sau dilatate fără bare albe în figură și la 28 de pacienți adulți cu boală cardiacă congenitală de tip variabil fără bare gri în figură. Nu există diferențe statistice între cele două grupuri la fiecare nivel de afectare funcțională. B, Relația dintre nivelurile plasmatice de norepinefrină și

epinefrină cu clasa funcțională NYHA la aceiași 47 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și la 52 de pacienți adulți cu boli cardiace congenitale de diferite tipuri. Nu există diferențe statistice între cele două grupuri în ceea ce privește norepinefrina. Nivelurile de epinefrină tind să fie mai ridicate la toate nivelurile de afectare funcțională la adulții cu boală cardiacă congenitală și sunt semnificativ astfel în ceea ce privește clasa III NYHA (cheie ** P < 0,01). (Din Bolger AP, Gatzoulis MA. Towards defining heart failure in adults with congenital heart disease. Int J Cardiol 2004;97([suppl 1]15-23.)

35

30-

E

25-

20-

E

30

15-

20

10

5

6

5

E

4

0)

3

0)

2

0)

1

0

NYHA

60

50-

40-

10

NYHA

CH 30

FIGURA 30-7 Efectul ramiprilului asupra structurii și funcției VD la pacienții cu ventricul drept sistemic. A, Fracția de ejecție a ventriculului drept la momentul inițial și după 1 an de terapie cu ramipril sau un placebo. (FEVR, fracția de ejecție a ventriculului drept). B, volumul diastolic al ventriculului drept la momentul inițial și după 1 an de terapie cu ramipril sau un placebo. (RVEDD, volumul diastolic al ventriculului drept). C, Volumul final sistolic al ventriculului drept la momentul inițial și după 1 an de terapie cu ramipril sau un placebo. (RVESD, volumul final-sistolic al ventriculului drept). (De la Therrien J, Provost Y, Harrison J, et al. Efectul blocării receptorului de angiotensină asupra funcției și dimensiunii ventriculare drepte sistemice: un studiu mic, randomizat, controlat cu placebo. IntJ Cardiol 2008;129:187-192.)

sprijinul este adesea necesar. Contrapulsarea cu balon intraaortic este utilizată pe scară largă ca terapie de temporizare în tratamentul insuficienței cardiace la adulți. În circuitul Fontan eșuat, s-a demonstrat că contrapulsarea balonului intraaortic (IABP) îmbunătățește circulația pulmonară prin scăderea presiunii terminale diastolice VS, ceea ce duce la reducerea presiunii atriale stângi.118 Suportul hemodinamic suplimentar ajută la restabilirea circulației Fontan.118-119. utilizare pe scară largă.

Dispozitivul de asistență ventriculară este un dispozitiv semipermanent utilizat pentru a crește debitul cardiac în cazul cardiomiopatiei severe și insuficienței cardiace decompensate. Dispozitivele pot fi fie în principal extracorporeale, fie în principal

intracorporeale. Utilizarea dispozitivului de asistență ventriculară ca terapie de destinație, punte către transplant sau punte către recuperare a fost bine stabilită în populația adultă. Există un număr mic, dar tot mai mare de dovezi care susțin utilizarea VAD într-o anumită capacitate pentru insuficiența cardiacă congenitală legată de bolile cardiace. Cu toate acestea, există unele limitări în utilizarea dispozitivelor de asistență ventriculară la pacienți din cauza anatomiei lor complexe, care poate include conexiuni arteriale și venoase anormale.

Oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO) a fost utilizată de mulți ani pentru pacienții pediatrici în stare critică. Servește ca mijloc de oxigenare temporară a pacienților cu hipoxemie refractară din cauze respiratorii sau cardiovasculare. Supraviețuirea atât la copiii cât și la adulții care primesc suport ECMO din motive cardiace este de aproximativ 40%.124 Deși există dovezi că insuficiența cardiacă legată de bolile cardiace congenitale poate avea rezultate mai proaste asupra ECMO decât cardiomiopatia.125 Populația adulților cu boli cardiace congenitale continuă să crească la fel ca și prevalența suportului cardiopulmonar mecanic în populația generală. Este probabil ca numărul de pacienți cu insuficiență cardiacă și malformații cardiace congenitale care primesc dispozitive de asistență mecanică să crească în paralel.

Terapie chirurgicală

O varietate de opțiuni chirurgicale pot fi disponibile ca terapie de salvare, deoarece acești pacienți dezvoltă insuficiență cardiacă. Cele mai comune opțiuni chirurgicale pentru fiecare anomalie au fost discutate mai devreme în secțiunile lor respective. Opțiunea chirurgicală finală pentru unii pacienți este transplantul cardiac. Potrivit UNOS, aproape 7% dintre transplanturile cardiace efectuate în 2007 au fost un rezultat direct al insuficienței cardiace secundare bolii cardiace congenitale. Aceasta este o creștere de la 5% din transplanturile de inimă în 2002, dar este încă inadecvată pentru numărul de pacienți cardiaci congenitali cu insuficiență cardiacă avansată. În plus, pacienții cu antecedente de boli cardiace congenitale prezintă adesea multe probleme chirurgicale. Ei au adesea o anatomie anormală sau distorsionată ca urmare a defectelor lor. Mulți vor fi supuși mai multor operații cardiace de-a lungul vieții, ceea ce îi expune un risc ridicat de aderență și sângerare. Există adesea un istoric extins de expunere la produse din sânge. Având în vedere nivelurile ridicate de anticorpi circulanți, găsirea unui donator de sânge adecvat poate fi problematică. În centrele cu experiență, rata mortalității pe 1 an pentru transplantul cardiac pentru anomalii congenitale a fost mai scăzută decât cea a cardiomiopatiilor dobândite.126-128.

Provocări viitoare

Deoarece pacienții cu insuficiență cardiacă sunt una dintre subsecțiunile cardiologiei cu cea mai rapidă creștere și deoarece majoritatea copiilor cu boli cardiace congenitale supraviețuiesc acum până la vârsta adultă, numărul adulților cu boli cardiace congenitale și insuficiență cardiacă va continua, fără îndoială, să continue să se extindă. Acest lucru

necesită pregătire pentru această nouă populație, care ar trebui să includă terapii mai bune bazate pe dovezi și mai mulți clinicieni cu experiență în acest domeniu. În plus, pe măsură ce suportul circulator mecanic continuă să se îmbunătățească, transplantul cardiac pentru aceste defecte cardiace poate fi necesar mai rar. Acest lucru va continua să ofere provocări și oportunități mari în medicina cardiovasculară, în timp ce ne străduim să oferim cea mai bună îngrijire acestor pacienți complexi.

REFERINȚE

McMurray, JJ, & Stewart, S. (2000). Epidemiologia, etiologia și prognosticul insuficienței cardiace. Heart, 83, 596-602.

Kannel, WB (2000). Incidența și epidemiologia insuficienței cardiace. Heart Fail Rev, 5, 167-173.

Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H., și colab. (2005). Linii directoare pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice: rezumat (actualizare 2005): grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 26, 1115-1140.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendințele pe termen lung în incidența și supraviețuirea cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

Mendez, GF și Cowie, MR (2001). Caracteristicile epidemiologice ale insuficienței cardiace în țările în curs de dezvoltare: o revizuire a literaturii. Int J Cardiol, 80, 213-219.

McKee, PA, Castelli, WP, McNamara, PM și colab. (1971). Istoria naturală a insuficienței cardiace congestive: studiul Framingham. N Engl J Med, 285, 1441-1446.

Mitchell, SC, Korones, SB și Berendes, HW (1971). Boală cardiacă congenitală la 56.109 nașteri. Incidență și istorie naturală. Circulation, 43, 323-332.

Hoffman, JI, & Christianson, R. (1978). Boală cardiacă congenitală într-o cohortă de 19.502 nașteri cu urmărire pe termen lung. Am J Cardiol, 42, 641-647.

Hoffman, JI și Kaplan, S. (2002). Incidența bolilor cardiace congenitale. J Am Coll Cardiol, 39, 1890-1900.

Wren, C., Reinhardt, Z. și Khawaja, K. (2008). Tendințele de douăzeci de ani în diagnosticarea malformațiilor cardiovasculare neonatale care pun viața în pericol. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 93, F33-F35.

Hoffman, JI, Kaplan, S. și Liberthson, RR (2004). Prevalența bolilor cardiace congenitale. Am Heart J, 147, 425-439.

Marelli, AJ, Mackie, AS, Ionescu-Ittu, R., et al. (2007). Boala cardiacă congenitală în populația generală: schimbarea prevalenței și a distribuției pe vârstă. Tiraj, 115, 163-172.

Warnes, CA, Liberthson, R., Danielson, GK, et al. (2001). Grupul de lucru 1: profilul schimbător al bolilor cardiace congenitale în viața adultă. J Am Coll Cardiol, 37, 1170-1175.

Bolger, AP, Sharma, R., Li, W. și colab. (2002). Activarea neurohormonală și sindromul insuficienței cardiace cronice la adulții cu boală cardiacă congenitală. Tiraj, 106, 92-99.

Garson, A., Jr., Allen, HD, Gersony, WM și colab. (1994). Costul bolilor cardiace congenitale la copii și adulți. Un model pentru evaluarea multicentrică a variațiilor de preț și de practică. Arch Pediatr Adolesc Med, 148, 1039-1045.

Piran, S., Veldtman, G., Siu, S., et al. (2002). Insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară la pacienții cu ventricul drept unic sau sistemic. Circulation, 105, 1189-1194.

Oechslin, EN, Harrison, DA, Connelly, MS și colab. (2000). Modul de deces la adulții cu boală cardiacă congenitală. Am J Cardiol, 86, 1111-1116.

Nieminen, HP, Jokinen, EV și Sairanen, HI (2007). Cauzele deceselor tardive după chirurgia cardiacă pediatrică: un studiu bazat pe populație. J Am Coll Cardiol, 50, 1263-1271.

Yacoub, MH (1979). Cazul pentru corectarea anatomică a transpoziției arterelor mari. J Thorac Cardiovasc Surg, 78, 3-6.

Singh, TP, Humes, RA, Muzik, O., și colab. (2001). Rezervă de flux miocardic la pacienții cu ventricul drept sistemic după repararea comutatorului atrial. J Am Coll Cardiol, 37, 2120-2125.

Hauser, M., Bengel, FM, Hager, A., et al. (2003). Dereglarea fluxului sanguin miocardic și a rezervei de flux coronarian a ventriculului anatomic drept sistemic la pacienții cu transpoziție corectată congenital a arterelor mari. Heart, 89, 1231-1235.

Hornung, TS, Kilner, PJ, Davlouros, PA, și colab. (2002). Răspuns hipertrofic excesiv al ventriculului drept la adulți cu procedura de muștar pentru transpunerea arterelor mari. Am J Cardiol, 90, 800-803.

Babu-Narayan, SV, Goktekin, O., Moon, JC, et al. (2005). Rezonanța magnetică cardiovasculară de îmbunătățire tardivă cu gadoliniu a ventriculului drept sistemic la adulți cu intervenție chirurgicală anterioară de redirecționare atrială pentru transpunerea arterelor mari. Tiraj, 111, 2091-2098.

Hartke, LP, Gilkeson, RC, O'Riordan, MA, et al. (2006). Evaluarea fibrozei ventriculare drepte în bolile cardiace congenitale la adulți folosind imagistica prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu gadoliniu: experiența inițială la pacienții cu condiții de încărcare a ventriculului drept. Congenit Heart Dis, 1, 192-201.

McGrath, LB, Kirklin, JW, Blackstone, EH și colab. (1985). Moartea și alte evenimente după repararea cardiacă în conexiune atrioventriculară discordante. J Thorac Cardiovasc Surg, 90, 711-728.

Termignon, JL, Leca, F., Vouhe, PR, et al. (1996). Repararea „clasică” a transpoziției corectate congenital și a defectului septal ventricular. Ann Thorac Surg, 62, 199-206.

van Son, JA, Danielson, GK, Huhta, JC, et al. (1995). Rezultate tardive ale înlocuirii valvei atrioventriculare sistemice în transpoziție corectată. J Thorac Cardiovasc Surg, 109, 642-652, discuție 652-653.

Presbitero, P., Somerville, J., Rabajoli, F., et al. (1995). Transpunerea corectată a arterelor mari fără defecte asociate la pacienții adulți: profil clinic și urmărire. Br Heart J, 74, 57-59.

Senning, A. (1959). Corectarea chirurgicală a transpoziției marilor vase. Chirurgie, 45, 966-980.

Mustard, WT (1964). Corectare reușită în două etape a transpunerii marilor vase. Chirurgie, 55, 469-472.

Reich, O., Voriskova, M., Ruth, C., et al. (1997). Performanța ventriculară pe termen lung după corecția intra-atrială a transpoziției: umplerea ventriculului stâng este limitarea majoră. Heart, 78, 376-381.

Graham, TP, Jr. (1982). Reziduurile și sechelele hemodinamice în urma reparării intra-atriale a transpoziției arterelor mari: o revizuire. Pediatr Cardiol, 2, 203-213.

Graham, TP, Jr., Burger, J., Bender, HW, și colab. (1985). Îmbunătățirea funcției ventriculare drepte după repararea intra-atrială a transpoziției arterelor mari. Tiraj, 72, II45-II51.

Wong, KY, Venables, AW, Kelly, MJ și colab. (1988). Studiu longitudinal al funcției ventriculare după operația Mustard pentru transpunerea arterelor mari: o urmărire pe termen lung. Br Heart J, 60, 316-323.

Poirier, NC și Mee, RB (2000). Recondiționare ventriculară stângă și corecție anatomică pentru disfuncția ventriculară dreaptă sistemică. Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu, 3, 198-215.

Poirier, NC, Yu, JH, Brizard, CP, et al. (2004). Rezultatele pe termen lung ale recondiționării ventricularului stâng I și corecției anatomice pentru disfuncția sistemică a ventriculului drept după procedurile de comutare atrială I. J Thorac Cardiovasc Surg, 127, 975-981.

Cochrane, AD, Karl, TR și Mee, RB (1993). Conversie în etape la comutare arterială pt

insuficiență tardivă a ventriculului drept sistemic. Ann Thorac Surg, 56, 854-861, discuție 861-862. 30

Benzaquen, BS, Webb, GD, Colman, JM, et al. (2004). Operația de comutare arterială după procedurile Mustard la pacienții adulți cu transpunere a arterelor mari: este timpul să ne revizuim strategia? Am Heart J, 147, E8.

Burkhart, HM, Dearani, JA, Williams, WG și colab. (2004). Rezultate tardive ale comutării atriale paliative pentru transpoziție, defect septal ventricular și boală obstructivă vasculară pulmonară. Ann Thorac Surg, 77, 464-468, discuție 468-469.

Cetta, F., Bonilla, JJ, Lichtenberg, RC, et al. (1997). Corecția anatomică a dextrotranspoziției arterelor mari la un pacient de 36 de ani. Mayo Clin Proc, 72, 245-247.

Padalino, MA, Stellin, G., Brawn, WJ, et al. (2000). Operație de comutare arterială după recalificarea ventriculului stâng la adult. Ann Thorac Surg, 70, 1753-1757.

Lincoln, C., Hasse, J., Anderson, RH, et al. (1976). Corectia chirurgicala in levotranspunerea completa a arterelor mari cu un defect septal ventricular subaortic neobisnuit. Am J Cardiol, 38, 344-351.

de Koning, WB, van Osch-Gevers, M., Harkel, AD, et al. (2008). Rezultatele urmăririi la 10 ani după operația de comutare arterială pentru transpunerea arterelor mari: compararea stării de sănătate cardiologică și a calității vieții legate de sănătate cu cele ale unei populații normale de referință. Eur JPediatr,167(9), 995-1004.

von Bernuth, G. (2000). La 25 de ani de la prima procedură de comutare arterială: rezultate pe termen mediu. Thorac Cardiovasc Surg, 48, 228-232.

Culbert, EL, Ashburn, DA, Cullen-Dean, G., et al. (2003). Calitatea vieții copiilor după repararea transpoziției arterelor mari. Circulation, 108, 857-862.

Raisky, O., Bergoend, E., Agnoletti, G., et al. (2007). Leziuni tardive ale arterei coronare după operația de comutare arterială neonatală: rezultatele revascularizării coronariene chirurgicale. Eur J Cardiothorac Surg, 31, 894-898.

Jahangiri, M., Ross, DB, Redington, AN, et al. (1994). Tromboembolismul după procedura Fontan și modificările acesteia. Ann Thorac Surg, 58, 1409-1413, discuție 1413-1414.

Fontan, F., Mounicot, FB, Baudet, E., et al. (1971). „Corectarea” atreziei tricuspidiene. 2 cazuri „corectate” folosind o nouă tehnică chirurgicală. Ann Chir Thorac Cardiovasc, 10, 39-47.

Gewillig, M., & Kalis, N. (2000). Aspecte fiziopatologice după anastomoză cavopulmonară. Thorac Cardiovasc Surg, 48, 336-341.

Driscoll, DJ, Offord, KP, Feldt, RH și colab. (1992). Urmărire de la cinci până la cincisprezece ani după operația Fontan. Circulation, 85, 469-496.

Khairy, P., Fernandes, SM, Mayer, JE, Jr., et al. (2008). Supraviețuirea pe termen lung, moduri de deces și predictori ai mortalității la pacienții cu operație Fontan. Tiraj, 117, 85-92.

Morales, DL, Dibardino, DJ, Braud, BE, et al. (2005). Salvarea Fontanului defect: tunel lateral versus conduct extracardiac. Ann Thorac Surg, 80, 1445-1451, discuție 1451-1452.

Davlouros, PA, Kilner, PJ, Hornung, TS și colab. (2002). Funcția ventriculului drept la adulții cu tetralogie reparată a lui Fallot evaluată cu imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară: rolul dăunător al anevrismelor de ieșire din ventricul drept sau al akineziei și interacțiunea adversă a ventriculului drept la stânga. J Am Coll Cardiol, 40, 2044-2052.

Geva, T., Sandweiss, BM, Gauvreau, K., et al. (2004). Factori asociați cu starea clinică afectată la supraviețuitorii pe termen lung ai tetralogiei reparației Fallot evaluați prin imagistica prin rezonanță magnetică. J Am Coll Cardiol, 43, 1068-1074.

Helbing, WA, Niezen, RA, Le Cessie, S., et al. (1996). Funcția diastolică a ventriculului drept la copiii cu insuficiență pulmonară după repararea tetralogiei Fallot: evaluare volumetrică prin maparea vitezei rezonanței magnetice. J Am Coll Cardiol, 28, 1827-1835.

Therrien, J., Provost, Y., Merchant, N., și colab. (2005). Momentul optim pentru înlocuirea valvei pulmonare la adulți după tetralogia reparației Fallot. Am J Cardiol, 95, 779-782.

Sigurdsson, A., & Swedberg, K. (1996). Rolul activării neurohormonale în insuficiența cardiacă cronică și postinfarctul miocardic. Am Heart J, 132, 229-234.

Benedict, CR, Johnstone, DE, Weiner, DH și colab. (1994). Relația activării neuroumorale cu variabilele clinice și gradul de disfuncție ventriculară: un raport din registrul studiilor privind disfuncția ventriculară stângă. Anchetatorii SOLVD. J Am Coll Cardiol, 23, 1410-1420.

Packer, M. (1988). Interacțiuni și adaptări neurohormonale în insuficiența cardiacă congestivă. Circulation, 77, 721-730.

Packer, M., Lee, WH, Kessler, PD, și colab. (1987). Rolul mecanismelor neurohormonale în determinarea supraviețuirii la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. Circulație, 75, IV80-IV92.

Sigurdsson, A., Amtorp, O., Gundersen, T., et al. (1994). Activarea neurohormonală la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă ușoară sau moderată și efectele ramiprilului. Grupul de studiu al studiului ramipril. Br Heart J, 72, 422-427.

Wei, CM, Lerman, A., Rodeheffer, RJ, et al. (1994). Endotelina în insuficiența cardiacă congestivă umană. Circulaţie, 89, 1580-1586.

Cohn, JN, Levine, TB, Olivari, MT, et al. (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311, 819-823.

Thomas, JA și Marks, BH (1978). Noradrenalina plasmatică în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 41, 233-243.

Eriksson, SV, Eneroth, P., Kjekshus, J., et al. (1994). Activarea neuroendocrină în relație cu funcția ventriculară stângă în insuficiența cardiacă congestivă cronică severă: o analiză de

subgrup din studiul cooperativ de supraviețuire al enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). Clin Cardiol, 17, 603-606.

Anchetatori și Comitete CIBIS-II. (1999). Studiul II al bisoprololului insuficienței cardiace (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Packer, M., O'Connor, CM, Ghali, JK, et al. (1996). Efectul amlodipinei asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. Grup de studiu prospectiv randomizat de evaluare a supraviețuirii amlodipinei. NEngl J Med, 335, 1107-1114.

Waagstein, F., Bristow, MR, Swedberg, K., și colab. (1993). Efectele benefice ale metoprololului în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Metoprolol în grupul de studiu privind cardiomiopatia dilatată (MDC). Lancet, 342, 1441-1446.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: studiu randomizat de intervenție cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Poole-Wilson, PA, Swedberg, K., Cleland, JG și colab. (2003). Comparația dintre carvedilol și metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în studiul european carvedilol sau metoprolol (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet, 362, 7-13.

The, CONSENS (1987). Grupul de studiu al procesului. Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). N Engl J Med, 316, 1429-1435.

Anchetatorii SOLVD. (1991). Efectul enalaprilului asupra supraviețuirii la pacienții cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse și insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 325, 293-302.

Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., et al. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med, 342, 145-153.

McMurray, JJ, Ostergren, J., Swedberg, K., și colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică a ventriculului stâng redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet, 362, 767-771.

Granger, CB, McMurray, JJ, Yusuf, S., și colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și cu funcție sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet, 362, 772-776.

Pitt, B., Poole-Wilson, PA, Segal, R., et al. (2000). Efectul losartanului în comparaţie cu captopril asupra mortalităţii la pacienţii cu insuficienţă cardiacă simptomatică: studiu randomizat - studiul de supravieţuire al insuficienţei cardiace losartan ELITE II. Lancet, 355, 1582-1587.

Pitt, B., Segal, R., Martinez, FA, şi colab. (1997). Studiu randomizat cu losartan versus captopril la pacienţii de peste 65 de ani cu insuficienţă cardiacă (evaluarea losartanului în studiul la vârstnici, ELITE). Lancet, 349, 747-752.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309-1321.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Investigatorii studiului randomizat de evaluare a aldactonei. N Engl J Med, 341, 709-717.

Lang, RE, Unger, T., Ganten, D., et al. (1985). Concentrațiile peptidei natriuretice atriale alfa în plasma copiilor cu boli cardiace și pulmonare congenitale. Br Med J (Clin Res Ed), 291, 1241.

Lees, MH (1966). Excreția metabolitului catecolaminei la sugarii cu insuficiență cardiacă. JPediatr, 69, 259-265.

Scammell, AM și Diver, MJ (1987). Activitatea reninei plasmatice la sugarii cu boli cardiace congenitale. Copilul Arch Dis, 62, 1136-1138.

Yoshibayashi, M., Nishioka, K., Nakao, K., et al. (1991). Nivelurile plasmatice de endoteline la copiii sănătoși: valori ridicate în copilăria timpurie. J Cardiovasc Pharmacol, 17(suppl 7), S404-S405.

Iivainen, TE, Groundstroem, KW, Lahtela, JT, et al. (2000). Peptida natriuretică atrială N-terminală serică la pacienții adulți târziu după repararea chirurgicală a defectului septal atrial. Eur J Heart Fail, 2, 161-165.

Tulevski, II, Groenink, M., van Der Wall, EE, et al. (2001). Creşterea creierului și a peptidelor natriuretice atriale la pacienții cu suprasolicitare cronică a presiunii ventriculare drepte: corelația dintre neurohormonii plasmatici și disfuncția ventriculului drept. Inima, 86, 27-30.

Sharma, R., Bolger, AP, Li, W., și colab. (2003). Niveluri circulante crescute de citokine inflamatorii și endotoxină bacteriană la adulții cu boală cardiacă congenitală. Am J Cardiol, 92, 188-193.

Yilmaz, E., Ustundag, B., Sen, Y., şi colab. (2007). Nivelurile de Ghrelin, TNF-alfa și IL-6 la copiii cu boală cardiacă congenitală cianotică și acianotică. Mediators Inflamm, 2007:32403.

Packer, M., Poole-Wilson, PA, Armstrong, PW, et al. (1999). Efectele comparative ale dozelor mici și mari ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, lisinopril, asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă cronică. grup de studiu ATLAS. Circulation, 100, 2312-2318.

Swedberg, K., Held, P., Kjekshus, J., et al. (1992). Efectele administrării precoce a enalaprilului asupra mortalității la pacienții cu infarct miocardic acut. Rezultatele noului studiu cooperativ de supraviețuire al enalaprilului scandinav II (CONSENSUS II). N Engl J Med, 327, 678-684.

Swedberg, K., Held, P., Kjekshus, J., et al. (1992). Efectele administrării precoce a enalaprilului asupra mortalității la pacienții cu infarct miocardic acut. Rezultatele noului studiu cooperativ de supraviețuire al enalaprilului scandinav II (CONSENSUS II). N Engl J Med, 327, 678-684.

Therrien, J., Provost, Y., Harrison, J., și colab. (2008). Efectul blocării receptorilor de angiotensină asupra funcției și dimensiunii ventriculului drept sistemic: un studiu mic, randomizat, controlat cu placebo. Int J Cardiol, 129, 187-192.

Brilla, CG și Weber, KT (1992). Excesul de mineralocorticoizi, sodiu alimentar și fibroză miocardică. J Lab Clin Med, 120, 893-901.

Robert, V., Heymes, C., Silvestre, JS, et al. (1999). Subtipul receptorului de angiotensină AT1 ca țintă cardiacă a aldosteronului: rol în fibroza indusă de sare de aldosteron. Hipertensiune arterială, 33, 981-986.

Rocha, R., Stier, CT, Jr., Kifor, I., et al. (2000). Aldosteron: un mediator al necrozei miocardice și al arteriopatiei renale. Endocrinologie, 141, 3871-3878.

Silvestre, JS, Heymes, C., Oubenaissa, A., et al. (1999). Rolul aldosteronului cardiac în remodelarea ventriculară post-infarct la șobolani. Arch Mal Coeur Vaiss, 92, 991-996.

Weber, KT și Brilla, CG (1992). Factori asociați cu fibroza reactivă și reparatoare a miocardului. Basic Res Cardiol, 87(suppl 1), 291-301.

Young, M., Head, G., & Funder, J. (1995). Determinanți ai fibrozei cardiace în stările experimentale de hipermineralocorticoide. Am J Physiol, 269, E657-E662.

Mann, DL și Bristow, MR (2000). Mecanisme și modele în insuficiența cardiacă: modelul biomecanic și nu numai. Circulation, 111, 2837-2849.

Communal, C., Singh, K., Pimentel, DR, et al. (1998). Noradrenalina stimulează apoptoza la miocitele ventriculare de șobolan adulți prin activarea căii beta-adrenergice. Circulation, 98, 1329-1334.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., și colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Hirsch, AT, Pinto, YM, Schunkert, H., și colab. (1990). Rolul potențial al sistemului de reninangiotensină tisulară în patofiziologia insuficienței cardiace congestive. Am J Cardiol, 66, 22D-30D,, discuție 30D-32D.

Johnson, JA, Davis, JO și Witty, RT (1971). Efectele catecolaminelor și ale stimulării nervilor renali asupra eliberării de renină în rinichiul nefiltrant. Circ Res, 29, 646-653.

Willerson, JT (ed.). (1996). Efectul carvedilolului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulație, 94, 592.

Hoffman, TM, Wernovsky, G., Atz, AM, et al. (2002). Studiul privind utilizarea profilactică intravenoasă a milrinonei după operație cardiacă în pediatrie (PRIMACORP). Utilizarea profilactică intravenoasă a milrinonei după operația cardiacă în pediatrie. Am Heart J, 143, 15-21.

Hoffman, TM, Wernovsky, G., Atz, AM, et al. (2003). Eficacitatea și siguranța milrinonei în prevenirea sindromului debitului cardiac scăzut la sugari și copii după o intervenție chirurgicală corectivă pentru bolile cardiace congenitale. Circulation, 107, 996-1002.

Khazin, V., Kaufman, Y., Zabeeda, D., și colab. (2004). Milrinonă și oxid nitric: efect combinat asupra presiunii arterelor pulmonare după bypass cardiopulmonar la copii. J Cardiothorac Vasc Anesth, 18, 156-159.

Sorensen, GK, Ramamoorthy, C., Lynn, AM și colab. (1996). Efectele hemodinamice ale amrinonei la copii după operația Fontan. Anesth Analg, 82, 241-246.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului pe cale orală la pacienții spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace: studiul rezultat EVEREST. JAMA, 297(12), 1319-1331.

Field, ME, Solomon, SD, Lewis, EF și colab. (2006). Disfuncția ventriculară dreaptă și rezultatul advers la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. J Card Fail, 12, 616-620.

Kjaergaard, J., Akkan, D., Iversen, KK, și colab. (2007). Disfuncția ventriculară dreptă ca un predictor independent al mortalității pe termen scurt și lung la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eur J Heart Fail, 9, 610-616.

La Vecchia, L., Varotto, L., Zanolla, L., et al. (2006). Funcția ventriculului drept prezice supraviețuirea fără transplant în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. J Cardiovasc Med (Hagerstown), 7, 706-710.

De Simone, R., Wolf, I., Mottl-Link, S., et al. (2005). Evaluarea intraoperatorie a volumului și funcției ventriculului drept. Eur J Cardiothorac Surg, 27, 988-993.

Kaul, S., Tei, C., Hopkins, JM, et al. (1984). Evaluarea funcției ventriculului drept folosind ecocardiografie bidimensională. Am Heart J, 107, 526-531.

Ochiai, Y., Morita, S., Tanoue, Y., et al. (1999). Utilizarea ecocardiografiei transesofagiene pentru evaluarea postoperatorie a funcției ventriculului drept. Ann Thorac Surg, 67, 146-152, discuție 153.

Helbing, WA, Rebergen, SA, Maliepaard, C., et al. (1995). Cuantificarea funcției ventriculului drept cu imagistica prin rezonanță magnetică la copiii cu inimă normală și cu boli cardiace congenitale. Am Heart J, 130, 828-837.

Jauhiainen, T., Jarvinen, VM, Hekali, PE, et al. (1998). Analiza volumetrică a ecoului de gradient MR a gipsurilor cardiace umane: concentrare pe ventriculul drept. J Comput Assist Tomogr, 22, 899-903.

Markiewicz, W., Sechtem, U., & Higgins, CB (1987). Evaluarea ventriculului drept prin rezonanță magnetică. Am Heart J, 113, 8-15.

Wackers, FJ, Berger, HJ, Johnstone, DE și colab. (1979). Imagistica multiplă de sânge cardiac pentru fracția de ejecție a ventriculului stâng: validarea tehnicii și evaluarea variabilității. Am J Cardiol, 43, 1159-1166.

Nawa, S., Sugawara, E., Murakami, T., et al. (1988). Eficacitatea pompei cu balon intra-aortic pentru circulația Fontan necorespunzătoare. Piept, 93, 599-603.

Chowdhury, Marea Britanie, Kothari, SS și Subramaniam, GK (2007). Contrapulsatie cu balon intra-aortic la un pacient cu circulatie Fontan defectuoasa. Cardiol Young, 17, 102-104.

Merkle, F., Boettcher, W., Stiller, B., și colab. (2003). Asistență cardiacă mecanică pulsatilă la pacienții pediatrici cu dispozitivul de asistență ventriculară a inimii Berlin. J Extra Corpo-por Technol, 35, 115-120.

Petrofski, JA, Hoopes, CW, Bashore, TM, et al. (2003). Suportul ventricular mecanic scade rezistența vasculară pulmonară la un pacient cu boală cardiacă congenitală. Ann Thorac Surg, 75, 1005-1007.

Blume, ED, Naftel, DC, Bastardi, HJ, et al. (2006). Rezultatele copiilor conectați la transplantul de inimă cu dispozitive de asistență ventriculară: studiu multi-instituțional. Circulaţie, 113, 2313-2319.

Undar, A., McKenzie, ED, McGarry, MC, și colab. (2004). Rezultatele pacienților cu intervenții chirurgicale pe inimă congenitale după suport extracorporeal la Spitalul de Copii din Texas. Artif Organs, 28, 963-966.

Dalton, HJ, Rycus, PT și Conrad, SA (2005). Update on extracorporeal life support 2004. Semin Perinatol, 29, 24-33.

Fiser, WP, Yetman, AT, Gunselman, RJ și colab. (2003). Oxigenarea cu membrană extracorporeală arteriovenoasă pediatrică (ECMO) ca punte către transplantul cardiac. J Heart Lung Transplant, 22, 770-777.

Pigula, FA, Gandhi, SK, Ristich, J., et al. (2001). Transplantul cardiopulmonar pentru boala cardiacă congenitală la adult. J Heart Lung Transplant, 20, 297-303.

Simmonds, J., Burch, M., Dawkins, H., și colab. (2008). Transplantul cardiac după operația congenitală a inimii: îmbunătățirea rezultatelor și a obiectivelor viitoare. Eur J Cardiothorac Surg, 34(2), 313-317.

Speziali, G., Driscoll, DJ, Danielson, GK și colab. (1998). Transplantul cardiac pentru malformații cardiace congenitale în stadiu terminal: experiența Clinicii Mayo. Echipa Mayo de transplant cardiotoracic. Mayo Clin Proc, 73, 923-928.

CAPITOLUL 31

Accentul acestui capitol este cazul special al insuficienței cardiace datorate infecției virale și autoimunității postvirale. Deși o mare varietate de leziuni toxice, metabolice și infecțioase pot duce la miocardită, virusurile sunt o cauză majoră a miocarditei în America de Nord și Europa. Spectrul de viruși detectați la pacienții cu cardiomiopatie se schimbă de la enterovirusuri, în special Coxsackie B (CVB), la sfârșitul secolului al XX-lea, la parvovirusul B19, mai multe virusuri herpetice și o mulțime de virusuri mai puțin răspândite astăzi. Sindroamele clinice și histopatologia asociate cu virusurile mai noi diferă oarecum de miocardita tipică cu enterovirus. Cu toate acestea, aproape toate cunoștințele referitoare la patogenia celulară și moleculară a cardiomiopatiei virale derivă din studiile tulpinilor virulente ale virusului CVB sau encefalomiocarditei la rozătoare și sisteme de cultură celulară predispuse genetic. În aceste modele, leziunea virală directă și imunitatea înnăscută și, ulterior, adaptativă, mediată de limfocite, specifică țesutului duce la miocardită acută și adesea cardiomiopatie dilatativă (DCM) (vezi capitolul 24). În schimb, patogeneza DCM din cauza virusurilor mai noi, cum ar fi parvovirusul B19, nu este bine înțeleasă. Pentru majoritatea virusurilor, diagnosticul necesită analiza moleculară a țesutului biopsiei endomiocardice. Studiile diferă cu privire la importanța prognostică a genomilor virali în inimă. Rolul tratamentelor antivirale și imunomodulatoare pentru pacienții cu cardiomiopatie asociată cu genomi virali sau caracteristici ale autoimunității postvirale sunt acum evaluate în studii clinice randomizate.

Cauza

Miocardita, definită histologic ca inflamație a miocardului, poate fi considerată în două mari categorii: virală, care include afectarea mediată imun după leziunea inițială, și nonviral. Miocardita virală este o cauză semnificativă a DCM fulminantă și acută.1 Persistența virală în absența inflamației tipice se observă la până la 67% dintre pacienții cu DCM cronică.2 Unele virusuri, în special parvovirusul B19, pot provoca disfuncție diastolică și dureri

toracice și DCM, eventual prin disfuncții endoteliale și microdisfuncții asociate ischemiei3. afectarea miocardică poate fi mediată prin toxicitate directă sau printr-un răspuns imun înnăscut și dobândit.4 Astfel cardiomiopatia virală poate apărea fără inflamație celulară. În schimb, miocardita non-virală poate fi cauzată de o varietate de tulburări toxice, metabolice, alergice și infecțioase. Aceste forme mai puțin frecvente de miocardită, inclusiv miocardita cu celule gigantice (GCM), miocardita eozinofilă și miocardita granulomatoasă, vor fi discutate în ultimele secțiuni ale acestui capitol.

Bowles și colab. au demonstrat genomul enteroviral în țesutul cardiac al pacienților cu miocardită în 1986.5 Prin anii 1990, enterovirusurile, detectate de obicei prin reacția în lanț a polimerazei (PCR), au fost asociate în mod obișnuit cu cardiomiopatia dilatată acută și cronică. Începând cu mijlocul anilor 1990, genomii adenovirusului au fost identificați la pacienții supuși unui transplant de inimă și la cei cu miocardită acută.6 Spre deosebire de enterovirus, infecția cu adenovirus a fost asociată cu o inflamație celulară redusă. Importanța infecției virale a fost documentată în mai multe serii de cazuri în care este legată infecția virală

CH 31

miocit;

toxină

Virus

Virus

Răspândirea epitopului între epitopii miocardici endogeni

Leziuni în curs de desfășurare cu infecție virală persistentă sau răspuns imun

Moartea celulelor miocitelor din leziuni virale directe, celule T citolitice sau apoptoză

Leziunea inițială a miocitelor de la agent patogen sau toxină

RĂNIRE ȘI RĂSPUNS IMUN ÎNAT

Virus sau

Expunerea sistemului imunitar înnăscut la agenți patogeni și antigene intracelulare sechestrate

Scăderea funcției de reglare a celulelor T, activarea celulelor T citolitice și creșterea citokinelor Th1 și Th2

Clearance-ul viral și reglarea în jos a răspunsului imun

RĂSPUNS IMUN DOBĂTIT

RECUPERARE SAU CARDIOMIOPATIE PERSISTENTĂ

Celulele prezentatoare de antigen stimulează răspunsul patogenului/specific celulelor T

Anticorpi la

agenţii patogeni pot reacţiona încrucişat cu epitopii endogeni (de exemplu, miozina cardiacă şi receptorul p-adrenergic)

FIGURA 31-1 Patogenia miocarditei. Înțelegerea actuală a patogenezei celulare și moleculare a miocarditei postvirale și autoimune se bazează exclusiv pe modele animale. În aceste modele, progresia de la leziunea acută la cardiomiopatia cronică dilatată poate fi simplificată într-un proces în trei etape. Leziunea acută duce la afectarea cardiacă, expunerea antigenelor intracelulare, cum ar fi miozina cardiacă, și activarea sistemului imunitar înnăscut. De-a lungul săptămânilor, imunitatea specifică care este mediată de limfocitele T și anticorpii direcționați împotriva agenților patogeni și a epitopilor inimii endogeni similari provoacă o inflamație puternică. La majoritatea pacienților, agentul patogen este eliminat și reacția imună este reglată în jos cu puține sechele. Cu toate acestea, la alți pacienți, virusul nu este eliminat și provoacă leziuni persistente ale miocitelor, iar inflamația specifică inimii poate persista din cauza recunoașterii greșite a antigenelor endogene ale inimii ca entități patogene. APC înseamnă celulă prezentatoare de antigen. (Cooper LT Jr. Myocarditis. N EnglJ Med 2009;360:1526-1538.)

factorul de inițiere eucariotic 4y și alte proteine gazdă.23 CVB determină oprirea ciclului celular prin proteoliza dependentă de ubiquitină a ciclinei D1.24 Necroza și apoptoza provoacă moartea miocitelor în câteva ore de la infecție.4

Răspunsul imun înnăscut este esențial pentru apărarea gazdei. La începutul cursului unei infecții (vezi și capitolul 11), CVB reglează pozitiv receptorul toll-like (TLR) 4 pe macrofage, stimulează maturarea celulelor prezentatoare de antigen, duce la eliberarea de citokine proinflamatorii25 și scade funcția de reglare a celulelor T26. ligand. Activarea TLR 2 și 8 pe monocite eliberează citokine proinflamatorii.27 În primele zile după infecție, celulele dendritice și alte celule miocardice rezidente produc citokine, inclusiv interferon-y, factor de necroză tumorală-^, interleukină-1 și interleukină-6 printr-un factor de diferențiere mieloid (Răspunsul inițial al căii mieloide dependente de calea imună)-28. în special niveluri mai ridicate ale citokinelor Th1 și Th2, sunt asociate cu dezvoltarea cardiomiopatiei.29 Un efort de a transpune aceste cunoștințe de la modelele animale în informații utile din punct de vedere prognostic este studiul IMAC-2 finalizat recent, care urmărește să coreleze nivelurile circulante ale citokinelor și polimorfismele genelor cu DCM de recuperare a ventriculului stâng (LV).

Leziunile inflamatorii se dezvoltă din limfocite natural killer, CD4 și CD8 pozitive. Limfocitele T sunt mediatori cheie ai miocarditei autoimune experimentale.30-31 Studiile experimentale la șoareci sugerează că celulele T circulante, cu aviditate scăzută, care elud toleranța centrală și periferică, pot provoca boli de inimă mediate imun dacă sunt stimulate cu cantități mari de auto-antigene. bine.34

Spre deosebire de subseturile de celule T efectoare, populațiile de celule T reglatoare, cum ar fi celulele T CD4(+)CD25(+)FOXp3(+) sunt regulatori negativi importanți ai inflamației în miocardita CVB.

Autoanticorpi la o varietate de antigene cardiace sunt prezenți la până la 80% dintre pacienții cu miocardită și DCM.37 Epitopii de pe CVB și proteina M streptococică sunt împărtășiți cu miozina cardiacă, ceea ce poate duce la anti-autoimunitate prin mimetism antigenic.38 După leziunea inițială și clearance-ul viral, miozina cardiacă poate oferi o sursă de antigenă cronică a encarditei. Anticorpii la miozina cardiacă pot provoca leziuni ale miocitelor prin legarea de receptorul p-adrenergic și prin stimularea protein kinazei A.39

O provocare majoră este de a distinge autoreactivitatea imună, care apare frecvent în cursul clearance-ului viral normal, de boala autoimună, în care anticorpii anticardiaci și celulele T contribuie de fapt la cardiomiopatie. Prin urmare, o temă majoră a cercetării în curs de desfășurare include căutarea biomarkerilor care reflectă inflamația și infecția și care influențează prognosticul în cazul miocarditei suspectate clinic.40

Factorii gazdă care influențează virulența virală includ deficiența de oligoelemente. În modelele murine de miocardită CVB, deficiența de cupru și seleniu este asociată cu virulență virală crescută.41 Expunerea la mercur exacerbează infecția cu tulpini virulente de virus encefalomiocarditei42, virusul herpes simplex tip 2,43 și o tulpină miocarditică a virusului coxsackie B3,44,45. concentrația de mercur în miocard a fost mai mare la pacienții cu DCM (178,5 gg/g) decât la subiecții de control (0,008 gg/g).47

Leziunile miocardice în infecțiile enterovirale pot apărea, de asemenea, independent de orice reacție imună. Produșii proteici ai genomului enteroviral, inclusiv proteaza virală 2a și 3a, pot scinda proteinele gazdă, inclusiv distrofina, și pot duce la cardiomiopatie.48 Deficitul de distrofină crește semnificativ cardiomiopatia indusă de enterovirus.49 Infecția activă cu CVB este asociată cu perturbarea distrofină a CVB la pacienții care pot contribui la distrofină cardiacă. la patogeneza infarctului miocardic și a DCM.50

Spre deosebire de datele relativ abundente despre miocardita virală, patogeneza miocarditei nonvirale este puțin înțeleasă, în mare parte din cauza rarității bolilor și a mai puține sisteme model. În cazul miocarditei cu celule gigantice, limfocitele T CD4 pozitive sunt principalii efectori ai inflamației51, deși anticorpii anti-miozină sunt, de asemenea, crescuți la o minoritate de pacienți.39 În cazul sarcoidozei cardiace sau miocarditei granulomatoase idiopatice, limfocitele T sunt de asemenea considerate a fi principalele celule efectoare implicate în boala miocardică. vaccinarea împotriva variolei pare a fi un tip

de reacție alergică caracterizată printr-un infiltrat bogat în eozinofile, interleukină-4 și interleukină-5.53

DIAGNOSTICUL CARDIOMIOPATIEI DATORITĂ MIOCARDITEI

Prezentări tipice în insuficiența cardiacă

Întrebarea dacă miocardita este o cauză a insuficienței cardiace apare de obicei la un pacient care are insuficiență cardiacă acută decompensată și mai rar la pacienții cărora li s-a constatat că

CASETA 31-1 Factori asociați cu inima

Eșec sugestiv de miocardită

Prodrom viral

Troponine crescute în absența sindromului coronarian acut

Modificări ischemice ECG în absența bolii coronariene obstructive

Insuficiență cardiacă acută, de nou debut, cu perturbări hemodinamice

VSH crescut

Eozinofilie periferică

Eșecul de a răspunde la terapia medicală standard

Scăderea fracției de ejecție a ventriculului stâng în ciuda terapiei medicale standard

Aritmii ventriculare refractare

Bloc AV de gradul II sau III

au cardiomiopatie dilatată asimptomatică. Factorii asociați cu insuficiența cardiacă sugestive pentru miocardită sunt enumerați în Caseta 31-1. Mai rar, pacienții cu miocardită se pot prezenta ca cardiomiopatie hipertrofică datorită prezenței edemului miocardic sau ca cardiomiopatie restrictivă la pacienții mai în vârstă.54 Recent, au existat raportări de pacienți cu miocardită care se prezintă ca displazie aritmogenă a ventriculului drept. miocardită.56 Pacienții cu insuficiență cardiacă cronică se pot decompensa și datorită dezvoltării miocarditei de interval și diagnosticul acestui fenomen s-a făcut retrospectiv, fie în timpul autopsiei, fie în timpul examinării inimii explantate.57 Ocazional, pacienții care prezintă moarte subită cardiacă sau dureri toracice și fracțiune de ejecție conservată pot prezenta miocardită.58

Caracteristici clinice

Diferitele sindroame de insuficiență cardiacă pe care le pot avea pacienții cu miocardită sunt prezentate în Caseta 31-2. La pacienții cu insuficiență cardiacă din cauza miocarditei, pare să existe o preponderență masculină, așa cum sa observat în Trialul de tratament al miocarditei, în care 62% dintre pacienți erau bărbați.59 Un prodrom de febră, mialgii și simptome gastrointestinale sau respiratorii este raportat în mod variabil și poate reflecta efectele sistemice ale infecției virale acute la pacienții cu miocardită virală anterioară obișnuită în săptămâna miocardită și miocardită virală frecventă. înainte de spitalizare. Se pare că există o durată scurtă a simptomelor de insuficiență cardiacă la pacienții cu miocardită acută fulminantă, care durează de obicei mai puțin de 1 până la 2 săptămâni.60 Aceste caracteristici clinice sunt importante de recunoscut deoarece acești pacienți se decompensează rapid și necesită de obicei inotrop sau suport circulator mecanic. Miocardita acută fulminantă se datorează de obicei miocarditei limfocitare acute, dar rareori poate fi cauzată de miocardita acută cu celule gigantice. Diferențierea celor două afecțiuni este importantă și necesită biopsie endomiocardică.61 Pacienții cu insuficiență cardiacă datorată miocarditei ar putea prezenta simptome de durere toracică din cauza pericarditei sau ischemiei însoțitoare de la vasculită subiacentă sau vasospasm coronarian.62 Prezența unor aritmii ventriculare semnificative ar trebui să alerteze clinicianul asupra posibilității de apariție a unei cauze cum ar fi gi-sarcardita non-cardio-cardiacă. miocardită celulară.63

O varietate de tulburări specifice trebuie luate în considerare la pacientul cu suspiciune de miocardită. Pacienții cu miocardită Lyme pot avea anomalii însoțitoare de conducere atrioventriculară și adesea au călătorit sau trăiesc în regiuni endemice sau prezintă antecedente de mușcătură de căpușă.

CASETA 31-2 Sindroame de insuficiență cardiacă ca o consecință a miocarditei virale și nevirale

Sindrom coronarian acut cu „coronari normale"

Miocardită limfocitară acută

Miocardită cu celule gigantice

Insuficiență cardiacă acută cu compromis hemodinamic

Miocardită limfocitară acută fulminantă

Miocardită cu celule gigantice

Miocardită eozinofilă

Insuficiență cardiacă cu aritmii ventriculare și bloc AV de grad înalt

Miocardită cu celule gigantice

Sarcoidoza cardiaca

Miocardită Lyme (luați în considerare coinfecția cu Babesia și Ehrlichia)

Miocardita Chagas

Insuficiență cardiacă cu eozinofilie

Miocardită eozinofilă

Miocardită de hipersensibilitate

Medicamente: azitromicină, benzodiazepine, clozapină, cefalosporine, dapsonă, dobutamina, gefitinib, litiu, diuretice de ansă, metildopa, mexiletină, antiinflamatoare nesteroidiene, peniciline, fenobarbital, vaccinare împotriva variolei, streptomicină, teptomicină, teteptomicină, sulfonamidină, tetracicilicină, diuretice, antidepresive triciclice

Altele: venin de albine, venin de viespe, venin de păianjen văduva neagră, venin de scorpion, venin de șarpe

Insuficiență cardiacă asociată cu boli sistemice

Churg-Strauss

Lupus eritematos sistemic

Boala inflamatorie intestinală

Tireotoxicoza

Arterita Takayasu

granulomatoza Wegener

boala celiacă

boala Kawasaki

Sarcoidoză (miocardită granulomatoasă idiopatică)

eozinofilia pe sângele periferic.65 Eozinofilia cu un infiltrat pulmonar concomitent trebuie să alerteze medicul curant asupra posibilului sindrom Churg-Strauss. Miocardita eozinofilă poate apărea, de asemenea, în contextul malignității, infecției parazitare, după vaccinare și la începutul evoluției fibrozei endomiocardice Loeffler.66 Sindromul hipereozinofil, diagnosticul de excludere este rar și afectează predominant bărbații, ducând uneori la endomiocardită și trombi intracardiaci. Cardiomiopatia Chagas trebuie suspectată la pacienții din zonele endemice ale Americii Centrale și sau de Sud rurale, care pot avea aritmii însoțitoare inclusiv bloc AV, dar care pot fi și asimptomatici (vezi capitolul 33).67 Pacienții cu HIV care au cardiomiopatie sunt de obicei asimptomatici și incidența pare să fie

în scădere odată cu terapia antiretroviral eficientă. Cauzele cardiomiopatiei la HIV sunt multifactoriale, incluzând toxicitatea agenților antiretrovirali, deficiențele nutriționale și factorii autoimuni, cum ar fi dezvoltarea anticorpilor antimiozină. Prezentarea miocarditei datorată virusului în sine este neobișnuită, dar proteina gp120 poate cauza direct disfuncția miocitelor.68- 69 Cauze mai rare ale miocarditei la acești pacienți sunt infecțiile oportuniste concomitente, cum ar fi toxoplasmoza și aspergiloza.

Markeri biochimici (vezi și capitolul 37)

Nu există biomarkeri disponibili în prezent care să diferențieze în mod clar miocardita de alte cauze de insuficiență cardiacă acută, deoarece insuficiența cardiacă acută decompensată în sine poate provoca creșteri ale enzimelor cardiace care indică moartea cardiomiocitelor. Creșterile cardiace ale troponinei T și I sunt observate la o minoritate de pacienți cu miocardită acută, dar sugerează diagnosticul, mai ales în absența bolii coronariene obstructive. Markerii standard ai afectarii miocardice, inclusiv troponina I, au o specificitate ridicată (89%), dar o sensibilitate limitată (34%) în diagnosticul de miocardită, în special cu o durată mai scurtă (mai puțin de 4 săptămâni) a simptomelor atunci când sunt analizate în populația Myocarditis Treatment Trial70. arterelor coronare. Datele clinice și experimentale sugerează că troponina I cardiacă este crescută mult mai frecvent decât subunitățile de creatinina kinazei MB (CK-MB) la pacienții cu miocardită.71 Peptidele natriuretice precum NT-proBNP pot fi crescute la pacienții cu miocardită și disfuncție cardiacă, iar cu nivelurile de troponină ar putea fi utilizate pentru a monitoriza pacienții sub tratament imunomodulator persistent. Pacienții cu miocardită care au niveluri serice crescute de Fas solubil și ligand de Fas solubil la prezentarea inițială au un risc crescut de deces pe termen scurt.73 Nivelurile ridicate de interleukină-10 sunt, de asemenea, un marker de prognostic prost și prezic pacienții care vor dezvolta șoc în miocardita acută fulminantă.74 Deși eritrocitele utilizate în mod obișnuit au o rată de sedimentare scăzută a sensibilității miocarditei.

Testare cardiacă neinvazivă (vezi și capitolul 36) ECG în miocardita acută poate evidenția tahicardie sinusală cu anomalii nespecifice ale segmentului ST și ale undei T. Ocazional, modificările ECG sugerează un infarct miocardic acut; și poate include supradenivelarea segmentului ST în două sau mai multe derivații contigue (54%), depresiuni larg răspândite ale segmentului ST (18%) și unde Q patologice (18% până la 27%).75 Pot fi prezente și inversiuni globale ale undei T. La o mică proporție de pacienți pot apărea diferite grade de blocare cardiacă. Pot fi prezente și aritmii ventriculare, dar apar mai frecvent în sarcoidoza cardiacă și miocardita cu celule gigantice.76

La toți pacienții cu suspiciune de miocardită acută trebuie efectuată o ecocardiogramă; cu toate acestea, rezultatele ecocardiografice, deși utile în confirmarea prezenței fracției de ejecție reduse a VS, nu sunt specifice pentru miocardită. Au fost raportate constatări nediagnostice, cum ar fi anomalii de mișcare regională a peretelui, creșterea grosimii peretelui VS și absența dilatării cavității VS în prezența disfuncției sistolice a VS, disfuncției diastolice și modificări ale texturii ecocardiografice. miocardită. În studiul de tratament al

miocarditei, sfericitatea crescută și volumul VS au apărut în miocardita acută, activă. Dimensiunea cavității ventriculare stângi poate fi inițial normală, în primul rând datorită grosimii crescute a peretelui VS în miocardita foarte precoce, iar creșterea ulterioară în timp poate apărea din cauza rezoluției inflamației și edemului și remodelării adverse. Ecocardiografia poate fi utilă pentru a distinge miocardita acută fulminantă de miocardita acută după criteriile ecocardiografice sugerate de Felker și colab.78 Pacienții cu miocardită fulminantă au avut dimensiuni diastolice ventriculare stângi aproape normale, cu grosimea septală crescută la prezentare, probabil datorită unei componente inflamatorii mai mari și edem septal normal, în timp ce cei cu o grosime diastolică dicută normală. Grosimea crescută a peretelui s-a dovedit a fi spontan reversibilă în miocardita acută fulminantă în timp sau după tratamentul cu corticosteroizi în miocardita acută eozinofilă.79

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) este utilizată din ce în ce mai mult ca test de diagnostic în cardiomiopatia acută dilatată și suspectarea miocarditei acute, datorită naturii neinvazive a testului și capacității sale de a detecta inflamația în țesutul miocardic (vezi capitolul 36). prezența disfuncției sistolice ventriculare, revărsat pericardic și creșterea masei VS. Tehnicile utilizate pentru caracterizarea țesuturilor includ imagistica ponderată T2 pentru edem miocardic, imagini ponderate T1 cu ecou rapid de spin îmbunătățit cu contrast pentru hiperemie și intensificarea întârziată cu gadoliniu pentru necroză sau fibroză (Figura 31-2 și Caseta 31-3). Combinația acestor markeri îmbunătățește capacitatea de diagnosticare a CMR și, în comparație cu histopatologia, sensibilitatea este de 63% cu o specificitate de 89% pentru un diagnostic de miocardită.82 Deși CMR are un potențial mare pentru diagnostic și prognostic neinvaziv, artefactele de mișcare și aritmiile pot afecta acuratețea și calitatea imaginii. Principalele limitări ale studiilor CMR publicate sunt că majoritatea au folosit parametrii clinici pentru a defini miocardita și toate au folosit pacienți cu infarct miocardic acut pe controale normale pentru comparație. În martie 2009, doar 289 de pacienți au fost raportați în opt studii controlate de CMR pentru diagnosticul de miocardită.

Biopsie endomiocardică

Standardul de aur în diagnosticarea miocarditei este histopatologia. Prin urmare, biopsia endomiocardică a jucat un rol important în evaluarea unui pacient cu suspiciune de miocardită. La pacienții cu cardiomiopatie inexplicabilă, biopsia endomiocardică a identificat aproximativ 9% dintre pacienții cu miocardită.83 În studiul de tratament al miocarditei, incidența medie a biopsiei endomiocardice pozitive a fost de 10% la pacienții cu insuficiență cardiacă cu o durată mai mică de 2 ani folosind criteriile tradiționale Dallas, care sunt prezentate în tabelul 31-13-A. Sensibilitatea EMB pentru miocardită a crescut dacă se utilizează colorarea cu imunoperoxidază pentru anumite celule și/sau expresia antigenului MHC. Astfel de pete sunt frecvente

CASETA 31-3 Selectați teste de diagnostic în miocardită

Biopsie endomiocardică

o. Criteriile Dallas pentru miocardită necesită un infiltrat inflamator cu necroză și/sau degenerare a miocitelor adiacente fără dovezi ale bolii Chagas sau caracteristici ale bolii cardiace ischemice

Colorațiile pe bază de imunoperoxidază sunt utilizate pentru a identifica markeri mai sensibili pentru inflamația miocardică, cum ar fi antigenele MHC HLA-A, B, C și HLA-DR, și antigenele de suprafață precum anti-CD3, anti-CD4, anti-CD20 și anti-CD68.

Genomii virali pot fi detectați folosind metode moleculare, cum ar fi reacția în lanț a polimerazei (PCR)

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Imagini spin-ecou ponderate T1 cu îmbunătățire cu gadoliniu utilizând măsurători cantitative adecvate absolute sau normalizate la mușchii scheletici

Imagini spin-ecou ponderate în T2 care arată îmbunătățirea gadoliniului cu un raport mare de intensitate a semnalului normalizat la mușchiul scheletic sau prezența edemului miocardic

TABELUL 31-1 Criteriile Dallas pentru diagnosticul

Miocardită

Prima biopsie

Miocardită activă (cu sau fără fibroză)

Miocardită limită (nu este diagnostică și nu necesită biopsie suplimentară)

Nu există dovezi de miocardită

Biopsii ulterioare

Miocardită continuă (persistentă).

Rezolvarea (vindecarea) miocarditei

Miocardită rezolvată (vindecată).

Indicațiile de clasa 1 pentru biopsia endomiocardică sunt în primul rând pentru scenarii clinice care sugerează fulminante sau GCM, afecțiuni cu prognostice și tratamente unice.

Aspecte clinice ale miocarditei nevirale

Deși majoritatea cazurilor de DCM acut sunt relativ ușoare și se rezolvă cu puține sechele pe termen scurt, anumite semne și simptome prezic GCM, o tulburare cu un timp mediu de supraviețuire fără transplant de numai 5,5 luni.90 GCM este asociată cu o varietate de

afecțiuni autoimune, timom,91 și hipersensibilitate la medicament92. 5% și un sindrom coronarian acut în 6%, rate mai mari decât cele observate de obicei în DCM neinflamator. În urmărire, 29% dintre pacienții cu GCM au dezvoltat tahicardie ventriculară și 15% au dezvoltat bloc AV (8% complet).93 Sensibilitatea EMB pentru GCM la pacienții care au avut ulterior evaluarea patologică definitivă din miezurile de țesut ventricular, inimi explantate sau autopsiate este de 80% până la 85%.94 Astfel, asocierea clinică cu GCM și alte indicii autoimune sugerează asocieri clinice cu alte EMB. timom, incapacitatea de a răspunde la îngrijirea obișnuită și prezența blocului cardiac complet sau a tahicardiei ventriculare.

Pacienții cu insuficiență cardiacă acută din cauza GCM răspund bine la transplantul cardiac. Alternativ, tratamentul cu imunosupresie combinată poate îmbunătăți timpul de supraviețuire fără transplant în comparație cu pacienții cu GCM care nu primesc tratament imunosupresor. Într-un registru multicentric, pacienții tratați fără terapie imunosupresoare au avut un timp mediu de supraviețuire fără transplant de 3,0 luni, comparativ cu un timp mediu de supraviețuire fără transplant de 12,3 luni (P = 0,003) pentru pacienții tratați cu imunosupresie pe bază de ciclosporină. Într-o serie prospectivă de 11 pacienți cu GCM tratați cu imunosupresie pe bază de ciclosporină, a existat un deces și două transplanturi de inimă în primul an de terapie.63 Prin urmare, un diagnostic de GCM la biopsia endomiocardică va afecta probabil prognosticul și tratamentul.

Sarcoidoza cardiacă este prezentă la aproximativ 25% dintre pacienții cu sarcoidoză sistemică.95 Cu toate acestea, simptomele care se referă la sarcoidoză cardiacă apar doar la 5% dintre pacienții cu sarcoidă.95- 96 Până la 50% dintre pacienții cu granuloame sarcoide la nivelul inimii nu prezintă semne de boală extracardiacă. Pacienții cu sarcoidoză cardiacă se pot distinge uneori de cei cu DCM printr-o rată ridicată a blocului cardiac (8% până la 67%) și a aritmiilor ventriculare (29%).97-100 Ratele tahicardiei ventriculare și blocului cardiac sunt, prin urmare, similare în sarcoidoza cardiacă și GCM, dar sarcoidoza cardiacă are în general un curs mai cronic. Deoarece sensibilitatea EMB este scăzută la pacienții cu suspiciune de sarcoidoză cardiacă, CMR a fost utilizată pentru a deduce implicarea cardiacă și pentru a urmări activitatea bolii.101,102.

Miocardita de hipersensibilitate (HSM) este o tulburare mai puțin frecventă, cu o gamă largă de manifestări, inclusiv moarte subită, insuficiență cardiacă rapid progresivă sau DCM mai cronică. Cauzele miocarditei asociate medicamentelor, asociate cu toxine și infecțioase sunt enumerate în Caseta 31-4. Indiciile clinice care sunt raportate într-o minoritate de cazuri includ erupții cutanate, febră și eozinofilie periferică.103 O relație temporală cu medicamentele recent inițiate sau cu utilizarea de medicamente multiple este de obicei prezentă.104 ECG este adesea anormal cu modificări nespecifice ale segmentului ST sau modele de infarct similare cu alte forme de miocardită acută. Prevalența HSM nedetectată clinic în inimile explantate variază de la 2,4% la 7%105 și a fost asociată cu dobutamina.106.

Suspiciunea și recunoașterea precoce a HSM pot duce la retragerea medicamentelor ofensatoare și la administrarea de doze mari de corticosteroizi.

Miocardita eozinofilă asociată cu sindromul hipereozinofil este o formă de miocardită eozinofilă care evoluează de obicei pe parcursul săptămânilor până la luni. Prezentarea este de obicei insuficiență cardiacă biventriculară, deși aritmiile pot duce la moarte subită. De obicei există o hipereozinofilie care precede sau coincide cu apariția simptomelor cardiace; cu toate acestea, eozinofilia poate fi întârziată.107 Miocardita eozinofilă poate apărea, de asemenea, în situația malignității, infecției parazitare și la începutul evoluției fibrozei endocardice.

TRATAMENT

Activitate fizică (vezi și capitolul 57)

La modelele murine, exercițiul fizic la începutul cursului miocarditei CVB s-a dovedit că îmbunătățește replicarea virală, inflamația miocardică și necroza.108 Miocardita a fost, de asemenea, identificată ca o cauză comună a morții subite la tinerii recruți militari suedezi de sex masculin între 1979 și 1992109 și în alte serii de cazuri. Deși nu sunt disponibile date clinice adecvate, nu este nerezonabil să se recomande ca pacienții să se abțină de la sporturi competitive și activități sportive până la până la 6 luni de la debutul bolii și/sau disfuncția miocardică și inflamația se simte a fi rezolvată prin ECG, ecocardiografie și date biochimice.

Agenți antiinflamatori

Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS) nu au demonstrat nicio eficacitate în tratamentul miocarditei, în ciuda dovezilor histologice de infiltrate inflamatorii în miocardită.

CH 31

Insuficiența cardiacă ca o consecință a miocarditei virale și nevirale

Modificat din Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. Rolul biopsiei endomiocardice în managementul bolilor cardiovasculare: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Societatea Europeană de Cardiologie. Tiraj 2007;116(19):2216-2233. Sursa: Asociația Americană a Inimii.

CASETA 31-4 Cauzele miocarditei infecțioase și asociate cu toxine sau medicamente

Cauze infectioase

Virale: adenovirus, arborvirus, virus Chikungunya, citomegalovirus, echovirus, enterovirus (Coxsackie B), virus Epstein-Barr, flavivirus (febra dengue și febră galbenă), virusul hepatitei B, virusul hepatitei C, virusurile herpesului (herpesvirusul uman-6), virusul imunodeficienței umane și virusul gripal A/SIDA (virusul HIV/AIDS). (parvovirus B-19), virusul oreionului, poliovirusul, virusul rabiei, virusul sincitial respirator, virusul rubeolei, virusul rubeolei, virusul varicelei, virusul variolei (variola)

Bacterian: Burkholderia pseudomallei (melioidoză), Brucella, Chlamydia (în special Chlamydia pneumonia și Chlamydia psittacosis, Coryne- bacterium diphtheriae (difterie), Francisella tularensis (tularemie), Haemophilus influenzae, Gonococcus, Clostridium, Legionella myocobacterium (boala Legionella) (tuberculoză), Neisseria meningitidis, Salmonella, Staphylococcus, Streptococcus A (febră reumatică), Streptococcus pneumoniae, sifilis, tetanos, tularemie, Vibrio cholerae

Spirochetal: Borrelia burgdorferi (boala Lyme), Borrelia recurrentis (febră recurentă), leptospira, Treponema pallidum (sifilis)

Rickettsial: Coxiella burnetii (febră Q), Orientia tsutsugamushi (tifus scrub), Rickettsia prowazekii (tifus), Rickettsia rickettsii (febra petală a Munților Stâncoși)

Fungice: Actinomyces, Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, specii Mucor, Nocardia, Sporothrix schenckii, Strongyloides stercoralis

Protozoare: Balantidium, Entamoeba histolytica (amebiaza), Leishmania, Plasmodium falciparum (malaria), Sarcocystis, Trypanosoma cruzi (boala lui Chagas), Trypanosoma brucei (boala somnului africană), Toxoplasmagondii (toxoplasmoza)

Helmintice: Ascaris, Echinococcus granulosus, Heterophyes, Paragonimus westermani, Schistosoma, Strongyloides stercoralis, Taenia solium (cisticercoză), Toxocara canis (larva migrans viscerală), Trichinella spiralis, Wuchereria bancrofti (filariaza)

Cauze asociate cu toxine sau medicamente

Aminofilină, amfetamine, antracicline, catecolamine, cloramfenicol, cocaină, ciclofosfamidă, doxorubicină, etanol, 5-fluorouracil, mesilat de imatinib, interleukină-2, metisergidă, fenitoină, trastuzumab, zidovudină, coppermonoxid, plumb, oxid de carbon, oxid de plumb,

Ml De fapt, ele pot duce la creșterea mortalității prin exacerbarea procesului inflamator la nivelul miocardului și creșterea I virulenței agentului infecțios.110-112 Catechinele de ceai în miocardita autoimună experimentală s-a dovedit că reduc inflamația și îmbunătățesc funcția miocardică, mai ales atunci când sunt administrate precoce în cursul bolii.

CH 31

Terapia antiaritmică

Riscul aritmic poate scădea după faza acută a miocarditei; cu toate acestea, determinarea când s-a întâmplat acest lucru este adesea dificilă. Aritmiile se pot rezolva cu terapie, de exemplu, blocul nodal atrioventricular în sarcoidoză sau cardita Lyme, și pot să nu justifice plasarea unui stimulator cardiac permanent.113 Pacienții cu miocardită acută trebuie internați pentru monitorizare electrocardiografică. Ghidurile ACC/AHA/ESC din 2006 pentru managementul aritmiilor au recomandat ca urgențele aritmiilor acute să fie gestionate în mod convențional în cadrul miocarditei.114 Pentru pacienții cu aritmii ventriculare care pun viața în pericol, terapia ICD poate fi adecvată dacă nu se află în faza acută a miocarditei și sunt în stare optimă de recuperare a miocarditei, cu o stare optimă de prognostic. Amiodarona sau dofetilida au fost utilizate ca terapie antiaritmică atunci când sunt indicate la acești pacienți. În absența datelor clinice, există un prag scăzut în practica clinică pentru a implanta un ICD la pacienții cu insuficiență cardiacă din cauza miocarditei cu celule gigantice și a sarcoidozei.

Terapie specifică

Pacienții cu miocardită Lyme sunt tratați cu o combinație de antibiotice, incluzând ceftriaxonă intravenoasă sau cefotaximă sau penicilină G, urmate de amoxicilină și doxiciclină timp de cel puțin 4 săptămâni.115-116 Miocardita în lupusul eritematos sistemic poate fi tratată cu creșterea dozei mari de imunosupresie17, cum ar fi fosfamidei 17. Hipersensibilitatea și miocardita eozinofilă răspund, în general, bine la doze mari de corticosteroizi și la retragerea agentului infractor.

TRATAMENTUL INSUFICIENTEI CARDIACA ACUTA

Sindroamele de insuficiență cardiacă acută trebuie gestionate conform ghidurilor actuale AHA/ACCF, ESC și HFSA (vezi și capitolul 43).118-120 Trebuie administrate diuretice pentru a gestiona starea volumului, utilizarea adecvată a terapiei vasodilatatoare și observarea atentă într-un cadru monitorizat pentru declinul funcțional și aritmii trebuie întreprinse. Inotropii în doză mică pot fi utilizați la pacienții cu perfuzie slabă a organelor terminale; totuși, pacienții cu miocardită acută fulminantă pot scădea rapid și poate fi necesară instituirea unei intervenții sub formă de suport circulator mecanic.

Pompele cu balon intraaortic, dispozitivele de asistență ventriculară sau oxigenarea cu membrană extracorporală (ECMO) ca punte către transplant sau recuperare au fost utilizate cu succes.121-122 Sprijinul ECMO poate fi benefic în special pentru pacienții cu miocardită fulminantă cu șoc profund, unde este de așteptat recuperarea pe termen scurt. miocardită, este mai probabil ca recuperarea să fie mai puțin rapidă, iar implantarea unui dispozitiv de asistență ventriculară ca punte către transplant sau recuperare poate fi o strategie mai eficientă.125, 126.

Blocarea neurohormonală în miocardită

Pacienții cu insuficiență cardiacă și miocardită în general răspund bine la măsurile de susținere și la intervenția farmaceutică, inclusiv blocarea neurohormonală, o abordare utilizată la pacientul tradițional cu insuficiență cardiacă cronică.

Utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei/blocantelor receptorilor angiotensinei (IECA/ARA) nu a fost testată prospectiv la pacienții cu miocardită și datele care susțin utilizarea acesteia sunt extrapolate din studiile cu insuficiență cardiacă și din studiile pe animale (vezi capitolul 45). S-a descoperit că captopril reduce infiltratele inflamatorii, necroza miocardică127, masa VS și congestia hepatică.128 S-a demonstrat că candesartanul într-un model murin de miocardită virală îmbunătățește semnificativ supraviețuirea în comparație cu martorii. Prin urmare, nu este nerezonabil să se utilizeze IECA sau ARB la pacienții cu miocardită și FEVS mai mică de 40%.

Utilizarea p-blocantelor nespecifice în studiile pe animale ale miocarditei au rezultate promițătoare. Primul studiu al carteololului, un p-blocant neselectiv, a demonstrat îmbunătățirea inflamației și reducerea grosimii peretelui.129 Carvedilolul a demonstrat un efect benefic similar într-un model de virus al encefalomiocarditei. Replicarea virală și necroza miocardică au fost reduse și timpul de supraviețuire a crescut.130,131 În studiile la om, lipsa terapiei cu p-blocante la pacienții cu miocardită suspectată clinic a fost un marker al prognosticului nefavorabil.132 P-blocantele, de preferință neselective, trebuie, prin urmare, utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă și miocardită în conformitate cu ghidurile actuale.

Un antagonist selectiv al aldosteronului, eplerenona, atunci când este utilizat într-un model de miocardită la șoarece, s-a dovedit a duce la o scădere semnificativă a fibrozei în inimile afectate, probabil prin efectul său antiinflamator asupra metaloproteinazelor și formării

colagenului.133 Inhibitorii de aldosteron îmbunătățesc mortalitatea și simptomele insuficienței cardiace și ar trebui utilizați în acel subset de pacienți cu insuficiență cardiacă cu ghiduri actuale de insuficiență cardiacă cu miocardită.

Terapia antivirală

Testele cheie ale tratamentelor antivirale și imunomodulatoare pentru miocardită sunt enumerate în Tabelul 31-3. Terapia antivirală are aplicabilitate limitată la pacienții cu cardiomiopatie acută datorată miocarditei virale din mai multe motive. În primul rând, detectarea prezenței unui genom viral în miocard este o provocare din cauza diferiților factori tehnici, iar utilizarea de rutină a biopsiei endomiocardice în acest scop nu este recomandată din cauza riscurilor aferente. la pacienţii imunodeprimaţi care sunt monitorizaţi îndeaproape. În al treilea rând, datele privind utilizarea agenților antivirali pentru tratamentul miocarditei acute sunt limitate la modele animale și serii mici de cazuri. Într-o serie mică de cazuri, trei din patru pacienți cu miocardită care pune viața în pericol, tratați cu pleconaril s-au îmbunătățit.134 Terapia antivirală cu ribavarină atunci când a fost administrată în momentul inoculării virusului s-a dovedit că îmbunătățește supraviețuirea la șoarecii tratați și interferon-a A/D într-un model murin similar de miocardită virală, s-a dovedit că reduce severitatea necrozei și inflamația virală a necrozei și a inflamației virale. 135,136 Doar anumite subtipuri specifice de interferon cum ar fi IFN A6, A9 și B administrate prin inoculare de ADN în modelele murine de miocardită cu citomegalovirus au fost descoperite că inhibă miocardita și inflamația.

În schimb, în cazul cardiomiopatiei cronice dilatate cu persistență enterovirală sau adenovirală detectată prin PCR, tratamentul cu interferon-p a fost asociat cu clearance-ul/eradicarea virală la toți pacienții, o creștere semnificativă a fracției de ejecție a VS și o scădere semnificativă a dimensiunilor VS la aproximativ 70% din grupul de tratament. tratate cu interferon-a. Deși terapia antivirală nu poate fi recomandată pentru tratamentul de rutină al miocarditei acute în acest caz

TABELUL 31—3 I Studii clinice importante de terapii imunomodulatoare și antivirale în cardiomiopatia datorată miocarditei

grup, niciunul în placebo

*N = numărul total de pacienți; P = placebo; și T = brațul de tratament.

timp, poate exista un rol la pacienții cu cardiomiopatie cronică dilatată care nu reușesc să răspundă la îngrijirea obișnuită.

Imunosupresie și terapie imunomodulatoare

Leziunile miocardice susținute în miocardită pare să se datoreze unui răspuns predominant imun care implică limfocitele T și producția de auto-anticorpi. Prin urmare, s-ar părea că imunosupresia ar fi o modalitate de tratament utilă. Cu toate acestea, în ciuda rapoartelor anecdotice anterioare despre promisiunea imunosupresiei, Trialul de tratament al miocarditei nu a reușit să arate un beneficiu de supraviețuire sau funcțional (modificarea fracției de ejecție VS) cu utilizarea azatioprinei sau ciclosporinei cu prednison la pacienții cu miocardită histologică și fracții de ejecție VS. numere în fiecare braț, discrepanță în interpretarea biopsiei la până la 36% dintre pacienți, utilizarea criteriilor histologice tradiționale pentru

includerea pacientului și durata scurtă a simptomelor (mai puțin de o lună) la până la 50% dintre pacienți. Durata simptomelor pare a fi importantă, așa cum sugerează o meta-analiză recentă a studiilor de imunosupresie și imunomodulare, în care studiile efectuate cu DCM cu o durată mai mică de 6 luni au fost negative, iar studiile cu DCM cu o durată mai mare de 6 luni au fost în general pozitive datorită îmbunătățirii mari a grupurilor placebo la subiecții cu utilitate acută folosind criterii de Dalla. DCM cronică care va răspunde la terapia imunomodulatoare a fost chestionată. Până la 40% dintre pacienții cu DCM cronică vor avea dovezi imunohistochimice de inflamație miocardică, definită de HLA sau expresia antigenului specific celulei la biopsia endomiocardică. În două studii randomizate, imunosupresia cu azatioprină și prednison a dus la o îmbunătățire a FEVS, a clasei funcționale NYHA, a volumului VS și a diametrului diastolic final al VS.139 Îmbunătățirea într-un studiu a fost susținută pe o perioadă de 2 ani la aproximativ 70% dintre pacienții din brațul cu imunosupresie, comparativ cu grupul cu imunosupresie.

a pacienților din brațul placebo. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență în ceea ce privește obiectivul principal de deces, spitalizare sau rate de readmisie.

Într-o serie controlată de pacienți cu miocardită activă și insuficiență cardiacă cronică, care nu răspund la terapia convențională, prezența autoanticorpilor cardiaci și absența genomului viral par să prezică răspunsul la tratamentul cu prednison și azatioprină140. FEVS de la o medie de 26% la 46% la 6 luni.141 Așa cum este cazul terapiei antivirale, rolul imunosupresiei poate fi limitat la pacienții atent selecționați cu miocardită cronică (identificați prin criterii bazate pe imunoperoxidază) și la cei cu cauze specifice, cum ar fi lupusul eritematos sistemic, sarcoidoza sau miocardita gigantică.

Imunoglobulina intravenoasă (IVIG) s-a dovedit a fi eficientă în serii de cazuri de miocardită acută datorată bolii Kawasaki și în miocardita virală murină.142 Într-o populație pediatrică cu suspiciune clinică de miocardită acută, utilizarea IgIV a fost asociată cu îmbunătățirea fracției de ejecție a VS. Cu toate acestea, nu a existat un beneficiu clar de supraviețuire și p-blocantele nu au fost utilizate în mod obișnuit.143-144 În studiul Intervention for Myocarditis and Acute Cardiomyopathy (IMAC-1), pacienții adulți cu miocardită cu debut recent (mai puțin de 5% au avut miocardită activă) sau cardiomiopatie dilatată de mai puțin de 6 luni sau cu durată placebo au primit IVIG. Grupurile de tratament și placebo nu au arătat diferențe semnificative.145 Lipsa beneficiului în acest studiu este posibil explicată prin absența miocarditei histologice semnificative la pacienții tratați, dar, mai important, s-ar putea datora efectului benefic al IgIV fiind cel mai pronunțat în faza viremică acută prin furnizarea de anticorpi neutralizanți exogeni. O revizuire sistematică recentă care a inclus IMAC și alte studii mai mici a concluzionat că nu există dovezi suficiente pentru a recomanda utilizarea sa în miocardita acută la adulți în acest moment.146

Studiile la animale au sugerat un rol pentru agenții imunomodulatori precum interleukina-10 și pimobendanul, un inhibitor al fosfodiesterazei III, în miocardita virală acută, dar acești agenți rămân netestați în studiile la om. Imunoadsorbția și alte terapii imunomodulatoare sunt în prezent testate pe populații umane.

Prognoză

Rezultatul pacienților cu insuficiență cardiacă datorată miocarditei depinde în mare măsură de scenariul clinic prezent. Prognosticul este excelent pentru pacienții adulți cu miocardită limfocitară acută cu simptome ușoare și fracțiune de ejecție VS păstrată. Pacientul cu miocardită fulminantă acută pare să aibă un prognostic bun similar dacă este susținut în mod adecvat prin boala acută. Pacienții cu miocardită cu celule gigantice au un prognostic prost, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 20%; cu toate acestea, imunosupresia poate atenua cursul acestei boli, prelungind timpul median de supraviețuire fără transplant de la 3 la 12 luni. cardiomiopatia și utilizarea de rutină a ACE-I și p-blocante par a fi bune, rata de supraviețuire fără transplant fiind de 95% la 1 an. Într-un singur

centru mare, serii de cazuri, pacienții cu miocardită limfocitară acută au avut o rată de supraviețuire la 5 ani fără transplant de aproximativ 50% comparativ cu pacienții diagnosticați cu miocardită borderline care par să aibă un prognostic mai bun, rata de supraviețuire la 5 ani fiind mai mare de 80%.148 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, FEVS mai mică de 40% care au o expresie crescută a HLA nu pare să fie diferită în comparație cu alți pacienți cu insuficiență cardiacă cronică fiind de aproximativ 20% cu sau fără imunosupresie la 2 ani. Atunci când pacienții cu miocardită sunt supuși unui transplant de inimă, supraviețuirea globală este similară cu supraviețuirea pentru alte cauze de transplant cardiac,149 deși în cazul miocarditei cu celule gigant și mai rar al sarcoidozei există riscul de reapariție a bolii în inima transplantată.

REFERINȚE

Cooper, LT, Jr. (2009). Miocardită. N Engl J Med, 360(15), 1526-1538.

Kuhl, U., Pauschinger, M., Noutsias, M., et al. (2005). Prevalența ridicată a genomului viral și a infecțiilor virale multiple în miocardul adulților cu disfuncție ventriculară stângă „idiopatică". Circulation, 111, 887-893.

Vallbracht, K., Schwimmbeck, P., Kuhl, U., et al. (2005). Aspecte diferențiate ale funcției endoteliale a microcirculației coronariene având în vedere persistența virusului miocardic, activarea endotelială și infiltratele leucocitelor miocardice. Circulation, 111(14), 1784-1791.

Esfandiarei, M., & McManus, BM (2008). Biologia moleculară și patogeneza miocarditei virale. Ann Rev Pathol Mech Dis, 3, 127-155.

Bowles, NE, Richardson, PJ, Olsen, EG, și colab. (1986). Detectarea secvențelor de ARN specifice virusului Coxsackie-B în probele de biopsie miocardică de la pacienți cu miocardită și cardiomiopatie dilatată. Lancet, 1(8490), 1120-1123.

Pauschinger, M., Bowles, NE, Fuentes-Garcia, FJ, et al. (1999). Detectarea genomului adenoviral în miocardul pacienților adulți cu disfuncție ventriculară stângă idiopatică. Circulation, 99(10), 1348-1354.

Shirali, G., Ni, J., Chinnock, R., și colab. (2001). Asocierea genomului viral cu pierderea grefei la copii după transplantul cardiac. N Engl J Med, 344(20), 1545-1547.

Matsumori, A. (2005). Infecția cu virusul hepatitei C și cardiomiopatii. Circ Res, 96(2), 144-147, (comentar).

Pankuweit, S., Portig, I., Eckhardt, H., și colab. (2000). Prevalența genomului viral în biopsiile endomiocardice de la pacienții cu boală inflamatorie a mușchiului cardiac. Herz, 25(3), 221-226.

Tschope, C., Bock, CT, Kasner, M., et al. (2005). Prevalența ridicată a infecției cu parvovirus cardiac B19 la pacienții cu disfuncție diastolică ventriculară stângă izolată. Circulation, 111(7), 879-886.

Kuhl, U., Pausinger, M., Seeberg, B., şi colab. (2005). Persistența virală în miocard este asociată cu disfuncția cardiacă progresivă. Tiraj, 112, 1965-1970.

Mahrholdt, H., Wagner, A., Deluigi, C., et al. (2006). Prezentarea, modelele de afectare miocardică și cursul clinic al miocarditei virale. Circulation, 114(15), 1581-1590.

Dalldorf, G. și Sickles, G. (1948). Agent filtrabil neidentificat izolat din fecalele copiilor cu paralizie. Science, 108, 61-62.

Gifford, R., & Dalldorf, G. (1951). Anatomia morbidă a infecției experimentale cu virusul Coxsackie. Am J Pathol, 27, 1047-1063.

Wolfgram, LJ, Beisel, KW, Herskowitz, A., și colab. (1986). Variații ale susceptibilității la miocardită indusă de virusul coxsackie B3 în rândul diferitelor tulpini de șoareci. J Immunol, 136(5), 1846-1852.

Tam, P. (2006). Miocardita cu virus Coxsackie: interacțiunea dintre virus și gazdă în patogeneza bolilor de inimă. Viral Immunol, 19(2), 133-146.

Kim, K., Tracy, S., Tapprich, W., și colab. (2005). Delețiile 5'-terminale apar în coxsackievirus B3 în timpul replicării în inimile murine și culturile de miocite cardiace și se corelează cu încapsidarea ARN-ului viral cu catenă negativă. J Virol, 79(11), 7024-7041.

Tracy, S., Hofling, K., Pirruccello, S., et al. (2000). Miocardita și pancreatita cu virus coxsackie de grup B: conexiune între fenotipurile de virulență virală la șoareci. J Med Virol, 62, 70-81.

Coyne, CB și Bergelson, JM (2005). CAR: un receptor de virus în joncțiunea strânsă. Adv Drug Deliv Rev, 57(6), 869-882.

Kuhn, R. (1997). Identificarea și biologia receptorilor pentru grupul de virus Coxsackie B. Curr Top Microbiol Immunol, 223, 209-226.

Coyne, CB și Bergelson, JM (2006). Semnalele kinazei Abl și Fyn induse de virus permit intrarea virusului coxsackie prin joncțiunile strânse epiteliale. Cell, 124(1), 119-131, (vezi comentariul).

Tracy, S. și Gauntt, C. (2008). Virulența virusului coxsackie grupa B. Curr Top Microbiol Immunol, 323, 49-63.

Yalamanchili, P., Datta, U., & Dasgupta, A. (1997). Inhibarea transcripției celulei gazdă de către poliovirus: scindarea factorului de transcripție CREB de către proteaza 3Cpro codificată de poliovirus. J Virol, 71(2), 1220-1226.

Luo, H., Zhang, J., Dastvan, F., și colab. (2003). Proteoliza dependentă de ubiquitină a ciclinei D1 este asociată cu stoparea creșterii celulare indusă de virusul coxsackie. J Virol, 77(1), 1-9.

Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S. și Rose, N. (2005). Virusurile ca adjuvanți pentru autoimunitate: dovezi ale miocarditei induse de virusul coxsackie. Rev Med Virol, 15(1), 17-27.

Frisancho-Kiss, S., Davis, S., Nyland, J., et al. (2007). De ultimă oră: reglarea încrucișată de către TLR4 și mucina-3 Ig celulelor T determină diferențele de sex în bolile inflamatorii cardiace. J Immunol, 178(11), 6710-6714.

Zhang, P., Cox, CJ, Alvarez, KM și colab. (2009). De vârf: miozina cardiacă activează răspunsurile imune înnăscute prin intermediul TLR-urilor. J Immunol, 183(1), 27-31.

Fuse, K., Chan, G., Liu, Y., și colab. (2005). Factorul de diferențiere mieloid-88 joacă un rol crucial în patogenia miocarditei induse de virusul coxsackie B3 și influențează producția de interferon de tip I. Circulation, 112(15), 2276-2285.

Fairweather, D., Frisancho-Kiss, S., Gatewood, S., et al. (2004). Mastocitele și citokinele înnăscute sunt asociate cu susceptibilitatea la boli de inimă autoimune în urma infecției cu virusul coxsackie B3. Autoimmunity, 37(2), 131-145.

Eriksson, U., Ricci, R., Hunziker, L., și colab. (2003). Insuficiența cardiacă autoimună indusă de celulele dendritice necesită cooperare între imunitatea adaptivă și cea înnăscută. Nat Med, 9(12), 1484-1490.

Kodama, M., Hanawa, H., Saeki, M., şi colab. (1994). Cardiomiopatie dilatată de șobolan după miocardită autoimună cu celule gigantice. Circ Res, 75(2), 278-284.

Zehn, D. și Bevan, M. (2006). Celulele T cu o aviditate scăzută pentru un antigen cu restricții tisulare evadează în mod obișnuit toleranța centrală și periferică și provoacă autoimunitate. Imunitatea, 25, 261-270.

Wilson, N., Boniface, K., Chan, J., și colab. (2007). Dezvoltarea, profilul de citokine și funcția celulelor T helper producătoare de interleukină 17 umană. Nat Immunol, 8(9), 950-957.

Rangachari, M., Mauermann, N., Marty, R., et al. (2006). T-bet reglează negativ miocardita autoimună prin suprimarea producției locale de interleukină 17. J Exp Med, 203(8), 2009-2019.

Huber, S., Feldman, A., & Sartini, D. (2006). Coxsackievirus B3 induce celule T reglatoare, care inhibă cardiomiopatia la șoarecii transgenici alfa factor de necroză tumorală. Circ Res, 99(10), 1109-1116.

Ono, M., Shimizu, J., Miyachi, Y., et al. (2006). Controlul miocarditei autoimune și inflamația multiorgană de către proteina asociată familiei receptorului TNF indus de glucocorticoizi

(ridicată), celulele T reglatoare CD25+ și CD25-exprimând Foxp3. J Immunol, 176(8), 4748-4756.

Caforio, AL, Tona, F., Bottaro, S., et al. (2008). Implicațiile clinice ale autoanticorpilor anti-inima în miocardită și cardiomiopatia dilatativă. Autoimunitate, 41(1), 35-45.

Li, Y., Heuser, J., Cunningham, L., şi colab. (2006). Mimetism și semnalizare celulară mediată de anticorpi în miocardita autoimună. J Immunol, 177(11), 8234-8240.

Mascaro-Blanco, A., Alvarez, K., Yu, X., et al. (2008). Consecințele deblocării moleculei de miozină cardiacă în miocardita și cardiomiopatiile umane. Autoimmunity, 41(6), 442-453.

Heidecker, B., Kasper, EK, Wittstein, IS, și colab. (2008). Biomarkeri transcriptomici pentru evaluarea individuală a riscului în insuficiența cardiacă cu debut nou. Circulation, 118(3), 238-246, (vezi comentariul).

Beck, MA, Shi, Q., Morris, VC, et al. (1995). Evoluția genomică rapidă a unui coxsackievirus B3 non-virulent la șoarecii cu deficit de seleniu are ca rezultat selecția de izolate virulente identice. Nat Med, 1(5), 433-436.

Koller, L. (1975). Metilmercur: efect asupra virusurilor oncogene și neoncogene la șoareci. Am J Vet Res, 36(10), 1501-1504.

Christensen, M., Ellermann-Eriksen, S., Rungby, J., şi colab. (1996). Influența clorurii mercurice asupra rezistenței la infecția generalizată cu virusul herpes simplex tip 2 la șoareci. Toxicologie, 114(1), 57-66.

South, P., Morris, V., Levander, O., et al. (2001). Mortalitatea la șoarecii infectați cu un virus coxsackie amiocarditic și cărora li sa administrat o doză subacută de clorură de mercurică. J Toxicol Environ Health A, 63(7), 511-523.

Ilback, N., Lindh, U., Wesslen, L., şi colab. (2000). Distribuția oligoelementelor în secțiunile de țesut cardiac studiate prin microscopie nucleară este modificată în miocardita cu virusul Coxsackie B3 la șoarecii expuși la metil mercur. Biol Trace Elem Res, 78(1-3), 131-147.

Cooper, LT, Rader, V. și Ralston, NV (2007). Rolurile seleniului și mercurului în patogeneza cardiomiopatiei virale. Congest Heart Fail, 13(4), 193-199.

Frustaci, A., Magnavita, N., Chimenti, C., et al. (1999). Creșterea marcată a oligoelementelor miocardice în cardiomiopatia dilatată idiopatică în comparație cu disfuncția cardiacă secundară. J Am Coll Cardiol, 33(6), 1578-1583.

Badorff, C., Lee, G., Lamphear, B., et al. (1999). Proteaza enterovirală 2A scindează distrofina: dovezi ale perturbării citoscheletice într-o cardiomiopatie dobândită. Nat Med, 5, 320-326.

Badorff, C., & Knowlton, KU (2004). Perturbarea distrofinei în miocardita indusă de enterovirus și cardiomiopatia dilatativă: de la banc la pat. Med Microbiol Immunol, 193(2-3), 121-126.

Andreoletti, L., Venteo, L., Douche-Aourik, F., et al. (2007). Infecția activă cu coxsackieviral B este asociată cu perturbarea distrofinei în țesutul endomiocardic al pacienților care au murit brusc din cauza infarctului miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 50(23), 2207-2214, (vezi comentariul).

Kodama, M., Hanawa, H., Saeki, M., și colab. (1994). Cardiomiopatie dilatată de șobolan după miocardită autoimună cu celule gigantice. Circ Res, 75(2), 278-284.

Kim, JS, Judson, MA, Donnino, R., și colab. (2009). Sarcoidoza cardiaca. Am Heart J, 157(1), 9-21.

Murphy, J., Wright, R., Bruce, G., și colab. (2003). Miocardită eozinofilă-limfocitară după vaccinarea variolei. Lancet, 362, 1378-1380.

Takata, Y., Teraoka, K., Abe, M., et al. (1993). Moarte subită cardiacă din cardiomiopatie hipertrofică și miocardită acută idiopatică (Fiedler): raport de autopsie. Intern Med, 32(10), 815-819.

Pieroni, M., Dello Russo, A., Marzo, F., et al. (2009). Prevalența ridicată a miocarditei mimând diagnosticul diferențial al cardiomiopatiei ventriculare drepte aritmogene prin biopsie endomiocardică ghidată de cartografiere electroanatomică. J Am Coll Cardiol, 53(8), 681-689, (vezi comentariul).

Rahman, J., Helou, E., Gelzer-Bell, R., și colab. (2004). Diagnosticul neinvaziv al amiloidozei cardiace dovedite prin biopsie. J Am Coll Cardiol, 43(3), 410-415.

Frustaci, A., Verardo, R., Caldarulo, M., et al. (2007). Miocardită la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică care prezintă deteriorare clinică acută. Eur Heart J, 28(6), 733-740.

Maron, BJ, Doerer, JJ, Haas, TS și colab. (2009). Moarte subită la tinerii sportivi de competiție: analiza a 1866 de decese în Statele Unite, 1980-2006. Circulation, 119(8), 1085-1092.

Mason, JW, O'Connell, JB, Herskowitz, A., și colab. (1995). Un studiu clinic de terapie imunosupresoare pentru miocardită. N Engl J Med, 333(5), 269-275.

Hare, JM și Baughman, KL (2001). Miocardita limfocitară fulminantă și acută: valoarea prognostică a clasificării clinicopatologice. Eur Heart J, 22(4), 269-270.

Cooper, LT, Baughman, KL, Feldman, AM și colab. (2007). Rolul biopsiei endomiocardice în managementul bolilor cardiovasculare: o declarație științifică de la Asociația Americană a

Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Societatea Europeană de Cardiologie. Circulation, 116(19), 2216-2233.

McCully, RB, Cooper, LT și Schreiter, S. (2005). Spasmul arterei coronare în miocardita limfocitară: o cauză rară a infarctului miocardic acut. Inima, 91(2), 202.

Cooper, LT, Jr., Hare, JM, Tazelaar, HD, et al. (2008). Utilitatea imunosupresiei pentru miocardita cu celule gigantice. Am J Cardiol, 102(11), 1535-1539.

Silver, E., Pass, RH, Kaufman, S., et al. (2007). Bloc cardiac complet din cauza carditei Lyme la doi copii și adolescenți și o revizuire a literaturii. Congenit Heart Dis, 2(5), 338-341.

Ben m'rad, M., Leclerc-Mercier, S., Blanche, P., et al. (2009). Sindromul de hipersensibilitate indus de medicamente: modele clinice și biologice ale bolii la 24 de pacienți. Medicină, 88(3), 131-140.

Cooper, LT și Zehr, KJ (2005). Plasarea dispozitivului de asistență biventriculară și imunosupresia ca terapie pentru miocardita eozinofilă necrozantă. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2(10), 544-548.

Bilate, AMB, & Cunha-Neto, E. (2008). Cardiomiopatia boala Chagas: concepte actuale ale unei boli vechi. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 50(2), 67-74.

Brucato, A., Colombo, T., Bonacina, E., et al. (2004). Miocardită fulminantă în timpul seroconversiei HIV: recuperare cu asistență mecanică temporară a ventriculului stâng. Ital Heart J, 5(3), 228-231.

Chen, F., Shannon, K., Ding, S., şi colab. (2002). Glicoproteina 120 HIV tip 1 inhibă contracţia miocitelor cardiace. AIDS Res Hum Retroviruses, 18(11), 777-784.

Smith, SC, Ladenson, JH, Mason, JW, și colab. (1997). Creșteri ale troponinei I cardiace asociate cu miocardită. Corelații experimentale și clinice. Circulation, 95(1), 163-168.

Lauer, B., Niederau, C., Kuhl, U., et al. (1997). Troponina T cardiacă la pacienții cu miocardită suspectată clinic. J Am Coll Cardiol, 30(5), 1354-1359.

Nasser, N., Perles, Z., Rein, AJ, şi colab. (2006). NT-proBNP ca marker pentru boala cardiacă persistentă la copiii cu antecedente de cardiomiopatie dilatativă și miocardită. Pediatr Cardiol, 27(1), 87-90.

Fuse, K., Kodama, M., Okura, Y., et al. (2000). Predictorii evoluției bolii la pacienții cu miocardită acută. Circulation, 102(23), 2829-2835.

Fuse, K., Kodama, M., Okura, Y., et al. (2005). Valoarea prognostică pe termen scurt a nivelurilor serice inițiale de interleukină-10 la pacienții cu miocardită acută. Eur J Heart Fail, 7(1), 109-112.

Angelini, A., Calzolari, V., Calabrese, F., et al. (2000). Miocardită care mimează infarctul miocardic acut: rolul. Heart, 84(3), 245-250.

Cooper, LT (2005). Miocardită cu celule gigantice și granulomatoasă. Heart Fail Clin, 1(3), 431-437.

Skouri, HN, Dec, GW, Friedrich, MG, et al. (2006). Imagistica neinvazivă în miocardită. J Am Coll Cardiol, 48(10), 2085-2093.

Felker, GM, Boehmer, JP, Hruban, RH și colab. (2000). Constatări ecocardiografice în miocardita fulminantă și acută. J Am Coll Cardiol, 36(1), 227-232.

Hiramitsu, S., Morimoto, S., Kato, S., şi colab. (2001). Îngroșarea tranzitorie a peretelui ventricular în miocardita acută: un studiu ecocardiografic și histopatologic în serie. Jpn Circ J, 65(10), 863-866.

Laissy, JP, Messin, B., Varenne, O., et al. (2002). RMN al miocarditei acute: o abordare cuprinzătoare bazată pe diverse secvențe imagistice. Cufăr, 122(5), 1638-1648.

Friedrich, MG, Strohm, O., Schulz-Menger, J., et al. (1998). Imagistica prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu medii de contrast vizualizează modificările miocardice în cursul miocarditei virale. Circulation, 97(18), 1802-1809.

Friedrich, MG, Sechtem, U., Schulz-Menger, J., et al. (2009). Rezonanța magnetică cardiovasculară în miocardită: o carte albă JACC. J Am Coll Cardiol, 53(17), 1475-1487.

Felker, G., Thompson, R., Hare, J., și colab. (2000). Cauzele care stau la baza și supraviețuirea pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie inițial inexplicabilă. N Engl J Med, 342(15), 1077-1084.

Caforio, AL, Calabrese, F., Angelini, A., et al. (2007). Un studiu prospectiv al miocarditei dovedite prin biopsie: relevanța prognostică a caracteristicilor clinice și etiopatogenetice la diagnostic. Eur Heart J, 28(11), 1326-1333, (vezi comentariul).

Kindermann, I., Kindermann, M., Kandolf, R., şi colab. (2008). Predictori de rezultat la pacienții cu suspiciune de miocardită. Circulation, 118(6), 639-648.

Kuhl, U., Noutsias, M., Seeberg, B., şi colab. (1996). Dovezi imunohistologice pentru un proces inflamator intramiocardic cronic în cardiomiopatia dilatată. Heart, 75(3), 295-300.

Hufnagel, G., Pankuweit, S., Richter, A., et al. (2000). Studiul european de epidemiologie și tratament al inflamației cardiace. Herz, 25(3), 279-285.

Deckers, J., Hare, J., & Baughman, K. (1992). Complicațiile biopsiei endomiocardice ventriculare drepte transvenoase la pacienții adulți cu cardiomiopatie: un studiu de șapte ani a 546 de proceduri de diagnostic consecutive într-un centru terțiar de trimitere. J Am Coll Cardiol, 19, 43-47.

Holzmann, M., Nicko, A., Kuhl, U., şi colab. (2008). Rata de complicaţii a biopsiei endomiocardice ventriculare drepte prin abordarea femurală: un studiu retrospectiv și prospectiv care analizează 3048 de proceduri de diagnostic pe o perioadă de 11 ani. Circulaţie, 118(17), 1722-1728.

Cooper, LT, Berry, GJ și Shabetai, R. (1997). Miocardita cu celule gigantice: istorie naturală și tratament. N Engl J Med, 336, 1860-1866.

Kilgallen, C., Jackson, E., Bankoff, M., et al. (1998). Un caz de miocardită cu celule gigantice și timom malign: un diagnostic post-mortem prin biopsie cu ac. Clin Cardiol, 21(1), 48-51.

Daniels, P., Tazelaar, H., Edwards, W., et al. (2000). Miocardită de hipersensibilitate care se prezintă histologic cu miocardită cu celule gigantice fulminante. Cardiovasc Pathol, 9(5), 287-291.

Okura, Y., Dec, G., Hare, J., et al. (2000). O comparație cu registrul multicentric a sarcoidozei cardiace și a miocarditei cu celule gigantice. Tiraj, 102(18 suppl. II), 3897.

Shields, RC, Tazelaar, HD, Berry, GJ și colab. (2002). Rolul biopsiei endomiocardice a ventriculului drept pentru miocardita idiopatică cu celule gigantice. J Card Fail, 8(2), 74-78.

Silverman, KJ, Hutchins, GM și Bulkley, BH (1978). Sarcoid cardiac: un studiu clinicopatologic pe 84 de pacienți neselectați cu sarcoidoză sistemică. Circulation, 58(6), 1204-1211.

Sekiguchi, M., Yazaki, Y., Isobe, M., și colab. (1996). Sarcoidoza cardiacă: considerații diagnostice, prognostice și terapeutice. Cardiovasc Drugs Ther, 10(5), 495-510.

Yazaki, Y., Isobe, M., Hiramitsu, S., și colab. (1998). Comparația caracteristicilor clinice și prognosticul sarcoidozei cardiace și cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 82, 537-540.

Fleming, HA și Bailey, SM (1981). Boala cardiacă sarcoidă. JR Coll Physicians Lond, 15(4), 245-246.

Cooper, L., Okura, Y., Hare, J., et al. (2001). Supraviețuirea în sarcoidoza cardiacă dovedită prin biopsie este similară cu supraviețuirea în miocardita limfocitară și cardiomiopatia dilatativă. În A. Kimchi (Ed.). Boli de inimă: noi tendințe în cercetare, diagnostic și tratament. Englewood, NJ: Medimond.

Okura, Y., Dec, GW, Hare, JM, et al. (2003). O comparație clinică și histopatologică a sarcoidozei cardiace și a miocarditei cu celule gigantice idiopatice. J Am Coll Cardiol, 42(2), 322-328.

Smedema, JP, Snoep, G., van Kroonenburgh, MPG și colab. (2005). Implicarea cardiacă la pacienții cu sarcoidoză pulmonară evaluată la două centre medicale universitare din Țările de Jos. Piept, 128(1), 30-35, (vezi comentariul).

Schulz-Menger, J., Wassmuth, R., Abdel-Aty, H., şi colab. (2006). Modele de inflamație miocardică și cicatrici în sarcoidoză, evaluate prin rezonanță magnetică cardiovasculară. Heart, 92(3), 399-400.

Fineschi, V., Neri, M., Riezzo, I., et al. (2004). Moarte subită cardiacă din cauza miocarditei de hipersensibilitate în timpul tratamentului cu clozapină. Int J Legal Med, 118(5), 307-309.

Taliercio, C., Olney, B., & Lie, J. (1985). Miocardită legată de hipersensibilitatea la medicamente. Mayo Clin Proc, 60, 463-468.

Hawkins, E., Levine, T., Goss, S., et al. (1995). Miocardita de hipersensibilitate în inimile explantate ale primitorilor de transplant: reevaluarea criteriilor patologice și implicațiile lor clinice. Pathol Annu, 30, 287-305.

Spear, G. (1995). Cardita explante eozinofilă cu eozinofilie: hipersensibilitate la perfuzia de dobutamina. J Heart Lung Transplant, 14(4), 755-760.

Morimoto, S., Kato, S., Hiramitsu, S., și colab. (2003). Îngustarea cavității ventriculare stângi asociată cu îngroșarea tranzitorie a peretelui ventricular reduce volumul stroke la pacienții cu miocardită acută. Circ J, 67(6), 490-494.

Kiel, RJ, Smith, FE, Chason, J., și colab. (1989). Miocardita cu virus Coxsackie B3 la șoarecii C3H/HeJ: descrierea unui model consangvinizat și efectul exercițiului asupra virulenței. Eur J Epidemiol, 5(3), 348-350.

Friman, G., Larsson, E., & Rolf, C. (1997). Interacțiunea dintre infecție și exerciții fizice cu referire specială la miocardită și frecvența crescută a morților subite în rândul tinerilor orientatori suedezi 1979-92. Scand J Infect Dis Suppl, 104, 41-49.

Khatib, R., Reyes, MP, Smith, F., şi colab. (1990). Creşterea virulenței virusului coxsackie B4 prin indometacină. J Lab Clin Med, 116(1), 116-120.

Costanzo-Nordin, MR, Reap, EA, O'Connell, JB, et al. (1985). Un medicament antiinflamator nesteroidian exacerba miocardita murină Coxsackie B3. J Am Coll Cardiol, 6(5), 1078-1082.

Rezkalla, S., Khatib, R., Khatib, G., şi colab. (1988). Efectul indometacinei în faza târzie a miocarditei cu virus coxsackie într-un model murin. J Lab Clin Med, 112(1), 118-121.

Hanawa, H., Izumi, T., Saito, Y., şi colab. (1998). Recuperarea după blocul atrioventricular complet cauzat de miocardita idiopatică cu celule gigantice după terapia cu corticosteroizi. Jpn Circ J,

62(3), 211-214.

Zipes, D., Camm, A., Borggrefe, M., et al. (2006). Ghidul ACC/AHA/ESC 2006 pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace. Circulație, 114(10), e385-e484.

Fish, AE, Pride, YB și Pinto, DS (2008). Cardita Lyme. Infect Dis Clin North Am, 22(2), 275-288.

Costello, JM, Alexander, ME, Greco, KM, et al. (2009). Cardita Lyme la copii: prezentare, factori predictivi și evoluție clinică. Pediatrie, 123(5), e835-e841, (vezi comentariul).

Apte, M., McGwin, G., Jr., Vila, LM, et al. (2008). Factori asociați și impactul miocarditei la pacienții cu LES din LUMINA, o cohortă multietnică din SUA. Reumatologie, 47(3), 362-367.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare concentrată 2009: Ghidurile ACCF/ AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association task force privind ghidurile de practică: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor. Tiraj, 119(14), 1977-2016.

Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, HJ, et al. (2005). Ghid pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice (actualizare 2005). Eur Heart J, 26, 1115-1140.

Ghidurile HFSA pentru managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cauzată de disfuncție sistolică ventriculară stângă-abordări farmacologice. Societatea de insuficiență cardiacă din America. (2000). Pharmacotherapy, 20(5), 495-522.

Farrar, DJ, Holman, WR, McBride, LR și colab. (2002). Urmărirea pe termen lung a pacienților cu dispozitivul de asistență ventricular Thoratec care au fost restabiliți cu succes după recuperarea funcției ventriculare. J Heart Lung Transplant, 21(5), 516-521.

Chen, YS și Yu, HY (2005). Alegerea suportului mecanic pentru miocardita fulminantă: ECMO vs. VAD. Eur J Cardiothorac Surg, 27(5), 931-932, răspunsul autorului 932 (comentar)..

Pages, O., Aubert, S., Combes, A., et al. (2009). Dispozitiv de asistență biventricular pulsatil paracorporeal versus oxigenarea membranei extracorporale-suport vital extracorporal în miocardita fulminantă a adultului. J Thorac Cardiovasc Surg, 137(1), 194-197.

Duncan, B., Bohn, D., Atz, A., şi colab. (2001). Suport circulator mecanic pentru tratamentul copiilor cu miocardită acută fulminantă. J Thorac Cardiovasc Surg, 122(3), 440-448.

Reinhartz, O., Hill, J., Al-Khaldi, A., și colab. (2005). Dispozitive de asistență ventriculară Thoratec la copii și adolescenți: actualizare privind rezultatele clinice. ASAIO J, 51(5), 501-503.

Topkara, V., Dang, NC, Barili, F., et al. (2006). Utilizarea dispozitivului de asistență ventriculară pentru tratamentul miocarditei virale acute. J Thorac Cardiovasc Surg, 131(5), 1190-1191.

Rezkalla, SH, Raikar, S. și Kloner, RA (1996). Tratamentul miocarditei virale cu accent pe captopril. Am J Cardiol, 77(8), 634-637.

Rezkalla, S., Kloner, RA, Khatib, G., et al. (1990). Efectul terapiei cu captopril întârziat asupra masei ventriculare stângi și mionecrozei în timpul miocarditei murine acute cu virus coxsackie. Am Heart J, 120 (6 pct. 1), 1377-1381.

Tominaga, M., Matsumori, A., Okada, I., et al. (1991). Tratamentul beta-blocant al cardiomiopatiei dilatative. Efectul benefic al carteololului la șoareci. Tiraj, 83, 2021-2028.

Yue-Chun, L., Li-Sha, G., Jiang-Hua, R., și colab. (2008). Efectele protectoare ale carvedilolului în modelul murin cu miocardita virală indusă de coxsackievirus B3. J Cardiovasc Pharmacol, 51(1), 92-98.

Pauschinger, M., Rutschow, S., Chandrasekharan, K., et al. (2005). Carvedilolul îmbunătățește funcția ventriculară stângă în asocierea miocarditei acute induse de virusul coxsackie murin cu expresia redusă a interleukinei-1beta și a MMP-8 miocardice și un răspuns imun modulat. Eur J Heart Fail, 7(4), 444-452.

Kindermann, I., Kindermann, M., Kandolf, R., și colab. (2008). Predictori de rezultat la pacienții cu suspiciune de miocardită. Circulation, 118(6), 639-648, (erarea apare în Circulation, 2008;118(12): e493.)

Xiao, J., Shimada, M., Liu, W., și colab. (2009). Efectele antiinflamatorii ale eplerenonei asupra miocarditei virale. Eur J Heart Fail, 11(4), 349-353.

Rotbart, HA și Webster, AD (2001). Pleconaril Treatment Registry Group. Tratamentul infecțiilor cu enterovirus care pot pune viața în pericol cu pleconaril. Clin Infect Dis, 32(2), 228-235.

Matsumori, A., Crumpacker, CS și Abelmann, WH (1987). Prevenirea miocarditei virale cu interferon alfa A/D leucocitar uman recombinant într-un model murin. J Am Coll Cardiol, 9(6), 1320-1325.

Okada, I., Matsumori, A., Matoba, Y., et al. (1992). Tratament combinat cu ribavirină și interferon pentru replicarea Coxsackie B3. J Lab Clin Med, 120, 569-573.

Kuhl, U., Pauschinger, M., Schwimmbeck, P., et al. (2003). Tratamentul cu interferon-beta elimină virusurile cardiotropice și îmbunătățește funcția ventriculară stângă la pacienții cu persistență miocardică a genomului viral și disfuncție ventriculară stângă. Circulation, 107, 2703-2708.

Stanton, C., Mookadam, F., Cha, S., și colab. (2007). Durata mai mare a simptomelor prezice răspunsul la terapia imunomodulatoare în cardiomiopatia dilatativă. Int J Cardiol, Epub înainte de tipărire.

Wojnicz, R., Nowalany-Kozielska, E., Wojciechowska, C., și colab. (2001). Studiu randomizat, controlat cu placebo pentru tratamentul imunosupresor al cardiomiopatiei inflamatorii dilatate: rezultate de urmărire pe doi ani. Circulație, 104(1), 39-45.

Frustaci, A., Chimenti, C., Calabrese, F., et al. (2003). Terapia imunosupresoare pentru miocardita limfocitară activă: profilul virusologic și imunologic al respondenților față de cei care nu răspund. Circulation, 107, 857-863.

Frustaci, A., Russo, MA, & Chimenti, C. (2009). Studiu randomizat al eficacității terapiei imunosupresoare la pacienții cu cardiomiopatie inflamatorie negativă virus: studiul TIMIC. Eur Heart J, 30(16), 1995-2002.

Takada, H., Kishimoto, C., & Hiraoka, Y. (1995). Terapia cu imunoglobulină suprimă miocardita într-un model murin de coxsackievirus B3: efecte antivirale și antiinflamatorii. Circulation, 92(6), 1604-1611.

Drucker, NA, Colan, SD, Lewis, AB, și colab. (1994). Tratamentul cu gamma-globuline al miocarditei acute la populația pediatrică. Circulation, 89(1), 252-257.

Tedeschi, A., Airaghi, L., Giannini, S., et al. (2002). Imunoglobulină intravenoasă în doze mari în tratamentul miocarditei acute. Un raport de caz și o revizuire a literaturii. J Intern Med, 251(2), 169-173.

McNamara, DM, Holubkov, R., Starling, RC și colab. (2001). Studiu controlat al imunoglobulinei intravenoase în cardiomiopatia dilatativă cu debut recent. Circulation, 103(18), 2254-2259.

Hia, CP, Yip, WC, Tai, BC și colab. (2004). Terapia imunosupresoare în miocardita acută: o revizuire sistematică de 18 ani. Arch Dis Child, 89(6), 580-584.

Dec, GW, Jr., Palacios, IF, Fallon, JT, et al. (1985). Miocardita activă în spectrul cardiomiopatiilor acute dilatative. Caracteristicile clinice, corelațiile histologice și rezultatul clinic. N Engl J Med, 312(14), 885-890.

Magnani, JW, Danik, HJ, Dec, GW, Jr., și colab. (2006). Supraviețuirea în miocardita dovedită prin biopsie: o analiză retrospectivă pe termen lung a predictorilor histopatologici, clinici și hemodinamici. Am Heart J, 151(2), 463-470.

Moloney, ED, Egan, JJ, Kelly, P., și colab. (2005). Transplantul pentru miocardită: o controversă revizuită. J Heart Lung Transplant, 24(8), 1103-1110.

CAPITOLUL 32

Insuficiența cardiacă congestivă cronică este o afecțiune foarte răspândită și progresivă, are un impact economic uriaș și este o cauză a morbidității și mortalității excesive la nivel mondial. Un factor care poate contribui la progresia remodelării ventriculare stângi și, în consecință, la morbiditatea și mortalitatea insuficienței cardiace stângi, este tulburările de respirație legate de somn. Apneea în somn este foarte răspândită în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă stângă și, atunci când nu este tratată, contribuie la o mortalitate excesivă. În schimb, tratamentul eficient al apneei în somn îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă. Medicii care îngrijesc pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să fie conștienți de tulburările de respirație legate de somn și de diferitele opțiuni terapeutice, care sunt diferite de tratamentul standard al insuficienței cardiace.

ISTORIA ȘI REDESCOPERIREA RESPIRAȚIEI CHEYNE-STOKES

În 1818, John Cheyne1 a observat un model neobișnuit de respirație la un pacient a cărui autopsie a dezvăluit mai târziu o inimă grasă. Treizeci și șase de ani mai târziu, William Stokes2 a observat, de asemenea, modificările treptate crescendo-decrescendo ale respirației cu apnee intermediară. Figura 32-1 este o reprezentare polisomnografică a respirației Cheyne-Stokes la un pacient adormit cu insuficiență cardiacă.3

George Cheyne, un alt medic scoțian care a practicat la începutul anilor 1700, ar fi putut fi de fapt prima persoană care a observat respirația Cheyne-Stokes ca o entitate patologică. model de respirație. Din acest motiv, această tulburare de respirație este denumită respirație Hunter-Cheyne-Stokes.

Respirația Hunter-Cheyne-Stokes a fost considerată o entitate rară asociată cu insuficiență cardiacă severă și potențial un indicator al prognosticului terminal. Motivul aparentei sale rarități este că tulburarea este evidentă doar ocazional în timpul stării de veghe.8 Motivul pentru care se anunță un prognostic prost provine din observația clinică că atunci când respirația Hunter-Cheyne-Stokes este observată în timpul stării de veghe, este asociată cu mortalitatea iminentă.

Din 1990, însă, respirația Hunter-Cheyne-Stokes a fost reanalizată. Mulți cercetători au raportat o prevalență ridicată a acestei tulburări în insuficiența cardiacă.8-19 Reanaliza este în mare măsură legată de disponibilitatea polisomnografiei pentru a diagnostica tulburările de respirație în timpul somnului, starea în care tulburarea se manifestă în mod obișnuit. Pe lângă apariția frecventă a respirației Hunter-Cheyne-Stokes și a apneei centrale de somn (CSA), polisomnografia a evidențiat, de asemenea, prezența apneei obstructive de somn (OSA) la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Alți factori importanți care au contribuit la continuarea cercetărilor și la creșterea recunoașterii apneei în somn sunt ratele ridicate de morbiditate și mortalitate în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă.20 După cum se discută mai târziu în acest capitol,

rezultatele studiului au sugerat cu tărie că apneea în somn contribuie la mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă și că tratamentul eficient îmbunătățește ratele de supraviețuire.

POLIZOMNOGRAFIA, ETAPELE DE SOM ȘI DEFINIȚII ALE APNEEI ȘI HIPOPNEILOR DE SOM

Polisomnografia (din latinescul Somnus, zeul somnului în mitologia romană) este înregistrarea electrofiziologică a undelor cerebrale (de obicei două canale) și mișcările ochilor, împreună cu electromiografia bărbiei. Aceste înregistrări permit diferențierea stării de veghe de starea de somn și permite recunoașterea diferitelor etape ale somnului.21 Pentru a recunoaște tulburările respiratorii legate de somn, fluxul de aer nazo-oral (măsurat cu un termocuplu și un senzor de presiune), excursiile toracoabdominale (măsurate cu extensometre, inductiv și imptismografie arterială, hemoximografie și pletismografie inductivă, hemoximografie arterială sau saturată). (măsurate prin pulsioximetrie) sunt de asemenea înregistrate.22 Monitorizarea electrocardiogramei și a electromiogramei mușchilor tibiali anteriori permite, respectiv, depistarea aritmiilor nocturne și a unei tulburări de somn numite mișcări periodice ale membrelor, care sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.23

CH 32

CEAȚĂ

85

75

65

FIGURA 32-1 Exemplu polisomnografic de respirație clasică Cheyne-Stokes în stadiul 2 de somn. De sus în jos, două electro-oculograme (a 1-a și a 2-a trasare), electromiogramă a bărbiei (a 3-a trasare), două electroencefalograme (a 4-a și a 5-a trasare), electrocardiogramă (a 6-a trasare), excursie abdominală (a 7-a trasare), excursii de presiune esofagiană (a 8-a trasare) și saturație a oxihemoglobinei arteriale (a 9-a trasare). Observați modificările netede și graduale ale excursiilor toracoabdominale și ale presiunii esofagiene ale brațelor crescendo și decrescendo ale ciclului. Intervine apnee centrală. Apneea centrală se caracterizează prin absența efortului de respirație. Acest lucru se reflectă în absența fluxului de aer nazo-oral și a excursiilor în traseele presiunii toracoabdominale și pleurale (măsurată prin presiunea esofagiană). O excitare, caracterizată printr-o creștere a vitezei electromiografice și electroencefalografice ale bărbiei (unde alfa), are loc la vârful hiperventilației. Desaturarea este oarecum întârziată din cauza timpului lung de circulație în insuficiența cardiacă. O scară de timp de 5 secunde este afișată în colțul din dreapta jos.

Somnul nu este o stare omogenă. Conform criteriilor electroencefalografice, mișcărilor oculare și electromiografiei bărbiei, somnul este împărțit în perioade de mișcare rapidă (REM) și stări non-rapid-eye-movement (nonREM).21 Somnul non-REM constă din etapele 1 până la 4 și reprezintă aproximativ 80% din timpul total de somn la adulți. Somnul REM, care reprezintă 20% din timpul total de somn la adulți, se caracterizează prin mișcări rapide ale ochilor (de unde și denumirea) care apar intermitent (REM fazic, spre deosebire de REM tonic), atonia mușchilor scheletici (caracterizată printr-o scădere a amplitudinii electromiogramei bărbiei) și visare. Somnul REM este, prin urmare, o stare de activitate a creierului într-un corp paralizat. Din cauza paraliziei, visul nu se realizează.

Un adult intră în somn în mod normal în stadiul 1 (denumit în prezent N1 în loc de S1; N înseamnă „somn fără mișcare rapidă a ochilor"), care în câteva minute progresează la stadiile de somn mai profunde de N2 (fostul S2) și N3 (fostul S3 și S4). În N3, undele cerebrale sunt înalte (>75 gV) și largi (>0,5 secunde). Acestea sunt unde delta, motiv pentru care N3 poate fi denumit somn delta.

După aproximativ 90 de minute de somn non-REM, apare primul episod de somn REM, iar apoi primul ciclu de somn este încheiat.21 În fiecare noapte au loc mai multe cicluri de somn. Într-un timp total de întuneric de 8 ore și un timp total de somn de 7,5 ore (eficiența somnului de 94%), există cinci cicluri, în care somnul non-REM reprezintă aproximativ 6 ore și somnul REM pentru 1,5 ore din timpul total de somn.

Pentru ca somnul să fie revigorant, acesta ar trebui să fie adecvat din punct de vedere cantitativ și, de asemenea, ar trebui să progreseze în mod normal de-a lungul diferitelor sale etape, fără prea multe întreruperi. Cu toate acestea, în prezența tulburărilor de respirație, somnul devine fragmentat. Fragmentarea somnului se caracterizează prin excitări electroencefalografice excesive, treziri și o trecere către stadii de somn mai ușor. Consecințele fragmentării somnului sunt lipsa unui somn revigorant, somnolență excesivă în timpul zilei, oboseală, pierderi de memorie și dificultăți de concentrare.

Există diverse tulburări respiratorii legate de somn. Apneea este definită ca absența fluxului de aer inspirator timp de 10 secunde sau mai mult, înregistrată de o sondă de presiune nazo-orală și un termocuplu. Apneea are trei forme: centrală (vezi Figura 32-1), obstructivă (Figura 32-2) și mixtă. În apneea centrală, absența fluxului de aer rezultă din absența activării mușchilor pompei inspiratorii, inclusiv a diafragmei. Prin urmare, se caracterizează prin absența simultană a fluxului de aer nazo-oral și a excursiilor toracoabdominale (vezi Figura 32-1). În apneea obstructivă, în schimb, mușchii inspiratori ai pompei toracice, cum ar fi diafragma, sunt activi. Absența fluxului de aer este rezultatul ocluziei căilor aeriene superioare. Acest lucru este secundar colapsului interior al mușchilor dilatatori relaxați ai orofaringelui, care nu pot rezista presiunii negative intra-aeriene în timpul inspirației.

La polisomnograme, apneea obstructivă se caracterizează prin absența fluxului de aer nazo-oral în ciuda excursiilor toracoabdominale continue (vezi Figura 32-2). Apneea mixtă are o componentă centrală inițială urmată de o componentă obstructivă.

Hipponeea este o reducere a respirației. Poate fi definit ca flux de aer nazo-oral redus sau excursii toracoabdominale de 10 secunde sau mai mult, ducând fie la o scădere a saturației arteriale de oxihemoglobină de cel puțin 4%, fie la o excitare electroencefalografică (Figura 32-3). Ca și apneea, hipopneea poate fi obstructivă sau centrală; totuși, această distincție este foarte dificilă deoarece aceste două tipuri de hipopee nu sunt frecvent raportate separat.

Pentru a determina severitatea tulburărilor respiratorii legate de somn, indicele de apnee-hipopnee (AHI) este calculat ca numărul de episoade apneice și hipopneice pe oră de somn. Un AHI de 5 sau mai mult este considerat anormal și a fost folosit ca criteriu pentru diagnosticul polisomnografic.24 Când un IAH obstructiv de 5 sau mai mult este asociat cu somnolență excesivă în timpul zilei, combinația este denumită sindrom de apnee obstructivă în somn (hipopnee).

Numărul de excitări electroencefalografice pe oră de somn, denumit indice de excitare, este folosit ca un indicator al fragmentării somnului. Severitatea hipoxemiei în timpul somnului

este de obicei evaluată prin cea mai scăzută saturație de oxihemoglobină și timpul petrecut sub saturație de 90%.

Respirația periodică este un tipar de respirație caracterizat prin fluctuații ciclice ale amplitudinii volumului curent.25 Constă în cicluri periodice recurente de apnee sau hipopee, sau ambele, urmate de hiperpnee. Apneea și hipopneea pot fi obstructive (adică, rezultate din ocluzia căilor aeriene superioare) sau de natură centrală și ambele forme pot apărea la pacienții cu insuficiență cardiacă.0-9 Respirația Hunter-Cheyne-Stokes (vezi Figura 32-1) este o formă de respirație periodică care apare în primul rând în insuficiența cardiacă sistolice. Spre deosebire de apnee și hipopnee, totuși, respirația Hunter-Cheyne-Stokes este o descriere subiectivă și nu este ușor cuantificabilă. Din aceste motive, termenul de apnee centrală în somn este de preferat și evită, de asemenea, denaturarea, în măsura în care meritul pentru descoperirea respirației Hunter-Cheyne-Stokes nu a fost acordat descoperitorilor inițiali.

EFECTELE SOMMNULUI ASUPRA SISTEMELOR CARDIOPULMONARE

În stare de veghe, în comparație cu somn, echilibrul sistemului nervos autonom se inversează.20-28 În mod normal, în timpul somnului non-REM, pe măsură ce adâncimea somnului crește de la N1 la N3, activitatea simpatică scade progresiv. În timpul somnului REM fazic, totuși, apar creșteri ale activității simpatice. Aceste modificări ale sistemului nervos simpatic au fost cel mai bine demonstrate prin utilizarea microneurografiei nervului peroneal pentru a monitoriza activitatea nervilor simpatici musculari.29-31 Prelevarea intermitentă a sângelui și a lichidului cefalorahidian ventricular lombar și cerebral a evidențiat, de asemenea, o reducere semnificativă a nivelului de norepinefrină în timpul somnului, în special în somnul delta,32,33, în contrast cu o reducere suplimentară a activității simpatice. activitatea parasimpatică crește în timpul somnului.27,34

Ca urmare a unor astfel de modificări ale activității sistemului nervos autonom în somnul non-REM, tensiunea arterială sistemică, frecvența cardiacă și debitul cardiac scad.35-37 În somnul REM fazic, totuși, tensiunea arterială și frecvența pulsului cresc.29 Deoarece somnul non-REM reprezintă aproximativ 80% din timpul total de somn la adulți în general, somnul ar trebui să fie o perioadă odihnitoare pentru sistemul cardiovascular.

Odată cu debutul somnului și retragerea impulsului respirator nechimic al stării de veghe, ventilația minute scade și presiunea parțială arterială a dioxidului de carbon (Pco2) crește.37-40 În plus, în absența influențelor respiratorii ale impulsului de veghe, respirația în timpul somnului este în primul rând sub control metabolic, manifestând o sensibilitate extremă la modificări mici ale Pco2.

Liniștea cardiovasculară și respiratorie indusă de somn, totuși, ar putea deveni punctată de respirația periodică. Printre consecințele respirației periodice se numără excitațiile. Din punct de vedere electroencefalografic, excitațiile corticale sunt caracterizate prin revenirea undelor alfa (vezi figurile 32-1 până la 32-3), care sunt observate în mod normal în timpul

stării de veghe relaxată. Excitațiile sunt asociate cu restabilirea tranzitorie a impulsului de veghe, creșterea activității simpatice și scăderea

activitatea parasimpatică.41-43 În consecinţă, ritmul cardiac, tensiunea arterială şi ventilaţia cresc, iar Pco2 scade. Prin urmare, excitațiile, pe lângă faptul că perturbă somnul și provoacă fragmentarea somnului, au ca rezultat și consecințe adverse cardiovasculare și respiratorii.

APNEEA DE SOMMN ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA SISTOLĂ

Prevalența tulburărilor respiratorii legate de somn a fost studiată la pacienții cu insuficiență cardiacă care decurge dintr-o varietate de cauze, deși cel mai sistematic în insuficiența cardiacă cauzată de disfuncția sistolică a ventriculului stâng (vezi și capitolul 13).

Studiile pacienţilor cu insuficienţă cardiacă stabilă şi disfuncţie sistolică a ventriculului stâng au arătat că jumătate dintre pacienţii consecutivi suferă de apnee în somn definită ca un IAH de 15 sau mai mult pe oră. Tabelul 32-1 prezintă prevalenţa apneei în somn, atât centrală, cât și obstructivă, în câteva studii în care s-a folosit polisomnografia completă pe timp de noapte sau cel puţin patru canale respiratorii.44-51.

Cel mai detaliat studiu prospectiv sistematic al insuficienței cardiace sistolice44 a implicat 100 de subiecți de sex masculin ambulatori cu insuficiență cardiacă stabilă, tratată. Trebuie subliniate mai multe aspecte ale acestui studiu. Dintre 114 pacienți consecutivi care au fost eligibili să participe la studiu, 100 au acceptat. Criteriile de excludere au fost starea cardiovasculară instabilă și prezența unor tulburări comorbide (de exemplu, boala pulmonară obstructivă cronică). Pacienții au fost recrutați dintr-o unitate de cardiologie și o clinică de asistență medicală primară și nu au fost puse întrebări cu privire la factorii de risc pentru apneea în somn (de exemplu, sforăitul, apneea asistată, trezirea obosită). Fiecare pacient a petrecut 2 nopti in laboratorul de somn, prima noapte pentru obisnuire. Polisomnografia cu monitorizare Holter simultană a fost efectuată în a doua noapte. Conform unui AHI de minim 5 sau 15 pe oră ca prag, 68%, respectiv 49% dintre cei 100 de pacienți au avut tulburarea de somn. La momentul acestui studiu, 10% dintre pacienți luau p-blocante. Cu toate acestea, utilizarea pe scară largă a p-blocantelor nu a avut niciun efect asupra prevalenței apneei de somn în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă13-16,19,20 (vezi Tabelul 32-1). Conform studiilor efectuate pe 1250 de pacienți din întreaga lume, 52% au un IAH de 15 sau mai mult pe oră; 31% au CSA și 21% au OSA (Figura 32-4). În majoritatea acestor studii, 80% până la 90% dintre pacienți luau un p-blocant.

În comparație, într-un studiu populațional mare de subiecți cu vârsta cuprinsă între 30 și 60 de ani fără insuficiență cardiacă recunoscută clinic24, doar 9% au avut un IAH de 15 sau mai mult pe oră. După cum sa menționat mai devreme, un IAH de 5 sau mai mult pe oră a fost utilizat pentru a defini prezența unui număr semnificativ de evenimente respiratorii tulburări în sindromul de apnee obstructivă în somn (hipopnee).24 Prin urmare, deoarece apneea în somn (vezi Tabelul 32-1) este mult mai răspândită în rândul pacienților cu

insuficiență cardiacă decât în populația generală, insuficiența cardiacă sistolică este un factor de risc principal pentru apneea în somn.

Fenotipul pacienților cu insuficiență cardiacă cu apnee obstructivă și centrală în somn

După cum sa menționat mai devreme, ambele forme de apnee în somn, centrală și obstructivă, apar de obicei la același pacient. În funcție de forma predominantă de apnee în somn, fenotipul pacienților variază, iar dacă aceste caracteristici specifice sunt recunoscute, ele ar trebui să ajute clinicianul să suspecteze prezența fie a AOS, fie a CSA (Figurile 32-5 și 32-6).

Obezitatea și sforăitul obișnuit sunt factori de risc importanți pentru AOS la pacienții cu insuficiență cardiacă10-12'44 (vezi Figura 32-5), așa cum sunt în populația generală.24 Cu toate acestea, nu există o diferență semnificativă în ceea ce privește somnolența subiectivă excesivă diurnă între pacienții cu insuficiență cardiacă care au și cei care nu au nici AOS și ASC (vezi Figura 32-5). simptome diurne ale insuficienței cardiace cronice cu apnee în somn.

Deoarece pacienții cu insuficiență cardiacă și apnee în somn nu raportează somnolență subiectivă excesivă în timpul zilei, suspiciunea clinică pentru prezența acesteia rămâne scăzută. Acest lucru este valabil mai ales pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și CSA, deoarece astfel de pacienți nu sunt în mod obișnuit obezi și nu sforăi mult și CSA rămâne ocult.8 Cu toate acestea, prezența unor factori de risc importanți ar trebui să crească suspiciunea pentru CSA: fibrilație atrială, clasa mare de New York Heart Association, fracție de ejecție a ventriculului stâng foarte scăzută, aritmii nocturne frecvente și unele aritmii arteriale importante (-64). problemele de gen, care sunt abordate în secțiunea următoare.

Sexul și apneea în somn în insuficiența cardiacă sistolice

În populația generală, prevalența AOS este semnificativ mai mare în rândul bărbaților decât în rândul femeilor.24 Acesta este probabil cazul și în insuficiența cardiacă și pentru ASC în special. Conform rezultatelor mai multor studii asupra insuficienței cardiace sistolice11-15, 40% dintre subiecții de sex masculin au CSA, ceea ce este semnificativ mai mare decât prevalența de 18% a CSA la subiecții de sex feminin (Figura 32-7).

Motivele pentru o prevalență scăzută a OSA și CSA la femei nu sunt bine înțelese, dar hormonii feminini pot juca un rol important. Rezultatele studiilor populației la subiecți fără insuficiență cardiacă52-53 sugerează că menopauza poate fi un factor de risc pentru AOS și că riscul este probabil

redus prin terapia de substituție hormonală.53 La femeile cu insuficiență cardiacă sistolice, riscul de CSA a fost de șase ori mai mare la cele cu vârsta de 60 de ani sau mai mult decât la cele sub 60 de ani.12 O diferență similară există pentru AOS înainte și după vârsta de 60 de ani.12

Progesteronul este un stimulent respirator cunoscut, iar diferitele sale efecte asupra sistemului respirator pot explica în parte prevalența mai scăzută a CSA și AOS în rândul femeilor care au menstruație. Progesteronul mărește ventilația54 și tonusul mușchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare.55 În plus, femeile aflate în premenopauză au un prag apneic semnificativ mai scăzut – nivelul de Pco2 sub care încetează respirația ritmică – decât bărbații56, ceea ce ar trebui să scadă probabilitatea ca o femeie să dezvolte apnee în timpul somnului (vezi secțiunea „Apneea somnului”).

Cu toate acestea, sunt necesare studii prospective ample asupra femeilor cu insuficiență cardiacă pentru a elucida efectele independente ale diferiților factori, cum ar fi vârsta și menopauza, asupra CSA și OSA. O viziune similară a fost exprimată pentru studiile asupra femeilor fără insuficiență cardiacă.57

APNEEA DE SOMMN ÎN INSUFICIENTA CARDIACA DIASTOLICA IZOLATA

În funcție de vârstă, un număr considerabil de pacienți cu simptome de insuficiență cardiacă congestivă pot suferi de insuficiență cardiacă diastolică izolată cu fracție de ejecție a ventriculului stâng conservată (vezi capitolul 14).

Se cunosc puține despre prevalența tulburărilor respiratorii legate de somn și despre efectul acestora asupra insuficienței cardiace diastolice izolate. Atât apneea în somn, cât și insuficiența cardiacă diastolică sunt predominante la populațiile mai în vârstă, iar consecințele apneei în somn (cum ar fi activarea simpatică, hipertensiunea nocturnă și diurnă și hipoxemia58) afectează funcția diastolică a ventriculului stâng și în cele din urmă duc la remodelarea camerei cardiace. În acest sens, cel mai mare studiu59, format din 2058 de participanți la Sleep Heart Health Study, a dezvăluit — după ce a luat în considerare vârsta, sexul, etnia, fumatul, consumul de alcool, indicele de masă corporală, tensiunea arterială sistolică, consumul de medicamente antihipertensive, diabetul și infarctul miocardic predominant — că indicele de hiponeemie, apneea și hipoxemia stângă au fost independenți de masa. Într-un alt studiu60 pe 66 de pacienți consecutivi cu SAOS cărora li s-a efectuat ecocardiografie Doppler cu undă de puls a valvei transmitrale, un model de relaxare anormal a fost prezent la 38% (25 de pacienți). În analiza multivariată, saturația mai mică de 70% în timpul somnului a fost un predictor independent al modelului anormal de relaxare (odds ratio = 4, 95% interval de încredere [IC] = 1,2 până la 15,3, P = 0,02, indiferent de vârstă și starea de hipertensiune arterială). Între timp, s-a demonstrat că tratamentul eficient al SAOS îmbunătățește funcția și structura ventriculului stâng (reverse remodeling).61-62 Într-un studiu randomizat, dublu-orb, cu o durată de 12 săptămâni, condiția placebo (sham continuous positive airway pressure [CPAP]) a fost comparată cu utilizarea unui dispozitiv CPAP cu presiune minimă; terapia CPAP eficientă a dus la o creștere semnificativă a raportului precoce/tardiv (E/A) și o scădere semnificativă a

relaxării izovolumice și a timpului de decelerare mitrală.62 În rezumat, AOS ar putea fi o cauză a disfuncției diastolice sau poate contribui la progresia acesteia.

MECANISME ALE APNEEI DE SOMMN ÎN INSUFICIENTA CARDIACA

Apneea centrală de somn

Mecanismele respirației periodice și CSA în insuficiența cardiacă sunt complexe și multifactoriale. Numeroase articole despre aspectele teoretice și experimentale ale respirației periodice au fost publicate63-68 și revizuite în altă parte.69 În insuficiența cardiacă, diferite componente ale sistemului de feedback negativ care controlează respirația suferă modificări care cresc probabilitatea ca respirația periodică să se dezvolte. În plus, mecanisme specifice legate de somn stau la baza creșterii respirației periodice și a genezei apneei centrale în timpul somnului.

Sistem de control cu feedback negativ și respirație periodică

Sistemele de feedback negativ sunt implicate în controlul homeostatic al unui număr de variabile fiziologice, cum ar fi tensiunea arterială, temperatura și Pco2 din sângele arterial, presiunea parțială arterială a oxigenului (Po2) și concentrația de ioni de hidrogen arterial [H+].

În sistemul respirator, rata de respirație și volumul curent sunt în mod normal reglate, astfel încât gazele din sângele arterial să fie controlate cu precizie. De exemplu, atunci când apare o tulburare de respirație, cum ar fi o scurtă pauză în respirație, Pco2 crește și Po2 scade, iar ventilația crește în mod normal în mod corespunzător pentru a minimiza efectele perturbării. Cu toate acestea, în prezența anumitor condiții, cum ar fi insuficiența cardiacă sistolică, poate apărea depășirea ventilației, ceea ce duce la instabilitate ventilatorie.

Cele trei componente majore ale sistemului de feedback negativ implicate în controlul homeostatic al respirației sunt (1) chemoreceptorii (controlerul), (2) plămânii (planta) și (3) canalele de comunicare dintre chemoreceptori și plămâni (sângele arterial circulant de la plămâni la chemoreceptori și nervii de la creier la mușchii respiratori).

În insuficiența cardiacă sistolică, structura și funcția diferitelor componente ale acestui sistem de feedback negativ devin modificate într-un mod care favorizează instabilitatea în controlul respirației, ceea ce are ca rezultat o respirație periodică. Aceste modificări includ creșterea timpului de circulație arterială (care întârzie transferul de informații cu privire la modificările Po2 și Pco2 din sângele capilar pulmonar către chemoreceptori), creșterea sporită a chemoreceptorilor (chemosensibilitate crescută CO2/O2, răspunsuri mari) și creșterea creșterii plantelor (scăderea capacității funcționale reziduale); în mod colectiv, aceste modificări au ca rezultat creșterea câștigului buclei și crește probabilitatea respirației periodice în insuficiența cardiacă sistolice.59-68 Deoarece

aceste modificări nu sunt specifice stării (somn sau veghe), respirația periodică poate apărea atât în timpul stării de veghe, cât și în timpul somnului (deși cel mai frecvent în timpul somnului).

În insuficiența cardiacă sistolică, timpul de circulație arterială este prelungit ca urmare a creșterii volumului sanguin în sistemul venos pulmonar și în camerele inimii stângi; această prelungire este sporită de un volum scăzut al cursei.

O pauză de respirație duce la hipoxemie și hipercapnie în sângele capilar pulmonar. Cu un timp normal de circulație, aceste reacții sunt rapid întrerupte. În prezența timpului de circulație prelungit, totuși, chemoreceptorii au nevoie de mult timp pentru a detecta debutul hipoxemiei și hipercapniei induse de pauza respiratorie; in consecinta, pauza persista fara nici un efort ventilator compensator pentru a avorta reactiile. În plus, deoarece pauza este prelungită, chemoreceptorii continuă să fie stimulați de tensiunile anormale ale gazelor din sânge pentru ceva timp înainte de a primi orice informație de feedback cu privire la modificările compensatorii ale Po2 și Pco2 în sângele capilar pulmonar. Prin urmare, timpul prelungit de circulație transformă un sistem de feedback negativ într-unul pozitiv.

Al doilea factor care crește probabilitatea ca respirația periodică și apneea centrală să apară este creșterea creșterii chemoreceptorilor.08 La pacienții cu insuficiență cardiacă care au sensibilitate crescută la modificările dioxidului de carbon (sau Po2), chemoreceptorii provoacă un răspuns ventilator mare ori de câte ori Pco2 crește (sau Po2 scade). Hiperventilația intensă consecutivă, prin conducerea Pco2 sub pragul apneic, are ca rezultat apnee centrală. Ca urmare a apneei centrale, Pco2 crește, iar ciclurile de hiperventilație și hipoventilație persistă.08

Al treilea factor care poate contribui la dezvoltarea respirației periodice în insuficiența cardiacă este scăderea capacității funcționale reziduale, ceea ce provoacă o amortizare insuficientă. Pentru o anumită modificare a ventilației (de exemplu, o oprire a respirației de 10 secunde), subamortizarea are ca rezultat modificări crescute ale variabilelor controlate - adică Po2 și Pco2 - care, la rândul lor, provoacă răspunsuri ventilatorii compensatorii pronunțate. Supracompensarea tinde să destabilizeze respirația. În insuficiența cardiacă sistolică, capacitatea reziduală funcțională scade din cauza congestiei sau edemului pulmonar, a revărsării pleurale și a complianței reduse a sistemului respirator.

Mecanisme specifice de somn și geneza apneei centrale de somn

Conceptul de prag apneic. Mecanismele implicate în geneza CSA se referă în mod specific la starea de somn și eliminarea unității nechimice a stării de veghe la respirație. Ca urmare, somnul demască pragul apneic și, în plus, respirația devine extrem de sensibilă la Pco2.09-71.

După cum sa menționat anterior, pragul apneic este definit ca nivelul de Pco2 sub care încetează respirația ritmică. Diferența dintre două puncte de referință Pco2 - Pco2 predominant minus Pco2 la pragul apneic - este un factor critic pentru apariția apneei

centrale. Cu cât această diferență este mai mică, cu atât este mai mare probabilitatea ca apneea să apară,09-71 deoarece este nevoie doar de o mică creștere a ventilației pentru a scădea Pco2 predominant spre și sub pragul apneic.

În mod normal, odată cu debutul somnului, ventilația scade și Pco2 crește. Atâta timp cât Pco2 predominant este peste pragul apneic, respirația ritmică continuă. Totuși, la unii pacienți cu insuficiență cardiacă, Pco2 predominant nu crește la debutul somnului, iar CSA apare din cauza proximității Pco2 predominant de pragul apneic.71-72 Acest lucru se poate întâmpla din cauza lipsei de scădere observată în mod normal a ventilației la debutul somnului; apoi presiunea capilară pulmonară crește, posibil ca urmare a creșterii întoarcerii venoase în decubit dorsal. Cu cât ventriculul stâng este mai rigid, cu atât este mai mare creșterea presiunii capilare pulmonare. Acesta din urmă are ca rezultat creșterea frecvenței respiratorii și a ventilației, care împiedică creșterea observată în mod normal a Pco2 la debutul somnului.

Pe scurt, în timpul somnului, demascarea pragului apneic, apropierea pragului apneic de Pco2 predominant și sensibilitatea extremă a respirației la modificări mici ale Pco2 sunt critice pentru apariția CSA.

Apnee obstructivă de somn

Un alt efect profund al somnului asupra respirației se referă la controlul neuromuscular al mușchilor dilatatori ai căilor aeriene superioare.73 În timpul stării de veghe, acești mușchi primesc stimulare adecvată; de exemplu, mușchiul genioglos menține permeabilitatea căilor respiratorii superioare în prezența presiunii inspiratorii negative generate de contracția diafragmei. Cu toate acestea, în timpul somnului, acești mușchi dilatatori se relaxează. În consecință, subiecții cu căi aeriene superioare înguste devin deosebit de predispuși să dezvolte ocluzie completă (OSA) sau îngustarea (hipopnee obstructivă de somn) a căilor respiratorii. Mecanismele care stau la baza OSA și hipopneea obstructivă în timpul somnului se referă, prin urmare, la controlul neuromuscular al mușchilor căilor respiratorii superioare și anatomia alterată a căilor respiratorii superioare. Aceste mecanisme sunt aceleași la pacienții care au AOS fără insuficiență cardiacă.

Obezitatea, care determină îngustarea căilor aeriene superioare, parțial ca urmare a depunerilor de grăsime în gât, este un factor de risc major pentru AOS în populația generală24 și la pacienții cu insuficiență cardiacă.10,12,44 Autorul și colegii8,10,44 au efectuat studii în care polisomnogramele au fost notate orb și independent de pacienții cu insuficiență cardiacă demografică; obezitatea sa dovedit a fi factorul de risc important pentru OSA (vezi Figura 32-0). Sforăitul, o altă manifestare a îngustarii căilor aeriene superioare, este, de asemenea, foarte frecventă la astfel de pacienți (vezi Figura 32-0).

Apneea în somn în insuficiența cardiacă diastolică izolată. Atât CSA, cât și OSA au fost observate la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică74, deși aceasta din urmă este cea mai răspândită formă de apnee în somn. Procesele fiziopatologice în insuficiența cardiacă diastolică sunt legate de un ventricul stâng rigid, necompliant,

care nu se poate umple adecvat la presiunea diastolică normală. Pe măsură ce presiunea finală diastolică a ventriculului stâng crește, se dezvoltă simptome de congestie pulmonară și edem. Congestia pulmonară este asociată cu îngustarea rezervei de Pco2 (diferența dintre Pco2 predominant și Pco2 la pragul apneic), ceea ce crește probabilitatea ca apneea în somn să se dezvolte.75 Între timp, OSA este frecventă în obezitate, hipertensiune sistemică și îmbătrânire, care sunt afecțiuni asociate și cu disfuncția ventriculară stângă.

CONSECINȚE PATOLOGICE

A APNEEI DE SOMMN LA INSUFICIENTIA CARDIACA

Există trei consecințe adverse imediate ale apneei de somn (vezi figurile 32-1 și 32-2): (1) anomalii ale gazelor din sângele arterial, (2) excitări și (3) variații mari negative ale presiunii intratoracice. Aceste afecțiuni afectează negativ diferite funcții și structură cardiovasculare70-81 (Figura 32-8) și sunt cel mai dăunătoare în prezența disfuncției sistolice și diastolice a ventriculului stâng și a bolii coronariene.

Anomalii ale gazelor din sângele arterial și consecințele acestora

Respirația periodică se caracterizează prin episoade de apnee și hipopnee, care provoacă hipoxemie și hipercapnie, și episoade de hiperpnee, care determină reoxigenare și hipocapnie.

Hipoxemia poate scădea furnizarea de oxigen miocardic, crește activitatea sistemului nervos simpatic și poate provoca vasoconstricție arteriolară pulmonară. În plus, hipoxia și reoxigenarea favorizează disfuncția celulelor endoteliale.

CH 32

FIGURA 32-8 Consecințele apneei și hipopneei în somn recurente includ hipoxemie și reoxigenare în asociere cu hipercapnie și respectiv hipocapnie în timpul apneei, urmate de hiperpnee. Celelalte consecințe sunt excitații și oscilații negative ale presiunii intratoracice. Aceste consecințe, împreună, ar putea duce în cele din urmă la disfuncții cardiovasculare semnificative. Hipoxemia poate duce la scăderea livrării de oxigen către miocard, care, la rândul său, poate duce la aritmii și disfuncții sistolice și diastolice. Hipoxemia și reoxigenarea ar putea duce la activarea genelor sensibile la redox, inflamația stresului oxidativ și hipercoagulabilitatea, conducând la sindromul de disfuncție endotelială. Atât hipoxia alveolară, cât și hipercapnia (ca urmare a apneei de somn sau a hipopneei) au ca rezultat vasoconstricție pulmonară hipoxică și hipercapnică, care crește postsarcina ventriculului drept (VD) și consumul de oxigen miocardic al acestuia. Acest lucru ar putea duce în cele din urmă la hipertrofie ventriculară dreaptă (RVH) și cor pulmonar. Hipoxemia și hipercapnia, împreună cu excitațiile, ar putea duce, de asemenea, la activarea simpatică care ar crește tensiunea arterială (TA). Aceasta ar duce la creșterea postîncărcării ventriculului stâng (LV), creșterea consumului de oxigen miocardic (M VO2) și aritmii. În plus, această creștere a activării simpatice și a eliberării norepinefrinei miocardice ar putea duce la toxicitate miocardică și apoptoză. De asemenea, excitațiile duc la retragerea parasimpatică, care crește ritmul cardiac și consumul de oxigen miocardic. Oscilațiile negative ale presiunii intratoracice cresc presiunea transmurală a ventriculului stâng și drept, ambele crescând tensiunea peretelui ventriculilor, ducând la o creștere a consumului de oxigen miocardic. În plus, creșterea presiunii transmurale afectează și aorta și predispune la dilatarea aortei și potențial disecție. În plus, presiunea pleurală crescută a atriilor predispune la dezvoltarea fibrilației atriale. În cele din urmă, presiunea interstițială negativă crește fluxul de lichid transcapilar, facilitând dezvoltarea edemului pulmonar. În general, prin urmare, consecințele apneei în somn și ale hipopneei în conjuncție ar putea duce la disfuncție cardiovasculară. Ppl, presiune pleurală (intratoracică). (Adaptat după Javahari S. Cardiovascular disorders. În Kryger MH, editor. Atlas ofclinicalsleep medicine, Philadelphia, 2010, Elsevier.)

Efectele directe ale hipoxiei asupra miocardului

Scăderea livrării de oxigen miocardic poate duce la un dezechilibru între consumul și cererea de oxigen miocardic și, prin urmare, la hipoxia miocardică, în special dacă boala coronariană este deja prezentă. Consecințele clinice potențiale includ angina pectorală

nocturnă, infarct miocardic, aritmii și moarte subită cardiacă în timpul somnului. Hipoxia poate afecta, de asemenea, contractilitatea miocardică82-86 și funcția diastolică.58

Hipoxie și reoxigenare, specii reactive de oxigen, stres oxidativ, inflamație și disfuncție endotelială

O serie de studii pe oameni și animale, cuplate cu studiile de laborator ale culturii celulare, au demonstrat rolul esențial al hipoxiei-reoxigenării, care, prin producerea de specii reactive de oxigen, are ca rezultat stres oxidativ, disponibilitate redusă de oxid nitric și expresie crescută a numărului de gene sensibile la redox; acest ultim rezultat are loc prin activarea anumitor factori de transcripție, cum ar fi factorul inductibil de hipoxie 1a (HIF-1a) și factorul nuclear kB (NF zB). Activarea NF kB, care joacă un rol esențial în producerea de citokine inflamatorii (cum ar fi factorul de necroză tumorală a și interleukina-6), sporind expresia moleculelor de adeziune, promovând rularea leucocitelor și aderența endotelială93-95, toate acestea conducând la ateroscleroză și inducerea hipoxiei și reoxigenării.96 apoptoza endotelială și a miocitelor.97-100

Hipoxie și vasoconstricție arteriolară pulmonară

Hipoxia alveolară (parțial prin eliberarea endotelinei101) și hipercapnia provoacă vasoconstricție arteriolară pulmonară și hipertensiune arterială, care ar putea afecta negativ funcția ventriculului drept. În special, OSA este o cauză cunoscută a hipertensiunii pulmonare102 și a cor pulmonale (sindromul Pickwickian).

Hipocapnie

Episoadele de hiperpnee după apnee și hipopnee au ca rezultat hipocapnie. Hipocapnia (Pco2 arterială < 35 mm Hg) poate afecta furnizarea și absorbția miocardică a oxigenului prin cauzarea vasoconstricției arterei coronare103 și deplasarea curbei de disociere a hemoglobinei oxigenului spre stânga. Hipocapnia poate fi, de asemenea, o cauză a aritmiilor. Printre subiecții hipocapnici cu insuficiență cardiacă sistolică, prevalența CSA și aritmii este mare.104

Excitații

Evenimentele respiratorii tulburări sunt frecvent urmate de excitări, care sunt asociate cu creșterea activității simpatice și scăderea activității parasimpatice.41-43 În consecință, există o creștere tranzitorie a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace cu consecințe cardiovasculare adverse asociate.

În plus, excitațiile au ca rezultat fragmentarea somnului, lipsa somnului revigorant, oboseală în timpul zilei, lipsa de concentrare și somnolență.

Presiunea intratoracică negativă exagerată și consecințele acesteia

Presiuni intratoracice negative de până la 60 până la 80 cm H2O pot fi generate în timpul episoadelor de apnee obstructivă. După apneea centrală, apare hiperpneea și pot fi

observate deviații relativ mari ale presiunii negative, în special în prezența plămânilor rigidi și a peretelui toracic. Cu toate acestea, modificările presiunii pleurale sunt în general mai pronunțate în AOS decât în ASC (vezi figurile 32-1 și 32-2). Creșterea presiunii negative crește presiunea transmurală (presiunea în interior minus presiunea în exterior) a structurilor vasculare intratoracice, inclusiv aorta, patul vascular pulmonar, atriile și ventriculii (Figura 32-9).

Numeroase studii au abordat consecințele cardiovasculare atât ale deviațiilor presiunii negative cât și pozitive care afectează funcția ventriculară drept și stânga.105-108 Conform legii Laplace, creșterea presiunii miocardice transmurale crește tensiunea peretelui și consumul de oxigen miocardic. Atriile, deoarece sunt mai conforme decât ventriculele, sunt supuse întinderii, ceea ce ar putea duce la aritmii atriale, cum ar fi fibrilația atrială observată cu apneea în somn. Presiunea intratoracică negativă din jurul aortei intratoracice ar putea contribui la dilatarea aortei. Presiunea intratoracică negativă se reflectă și în spațiul perivascular, scăzând presiunea perivasculară. Aceasta mărește apa pulmonară extravasculară prin favorizarea transsudației de lichid prin patul microvascular pulmonar și prin diminuarea fluxului limfatic din plămâni.109 Apneea în somn poate contribui, prin urmare, la excesul de apă pulmonară și edem pulmonar în insuficiența cardiacă congestivă (vezi Figura 32-5).

APNEEA DE SOMMN MULTESTE STAREA HIPERADRENERGICĂ DE INSUFICIENTĂ CARDIACA

În timpul somnului normal, în comparație cu starea de veghe, echilibrul activității sistemului nervos simpatic și parasimpatic se inversează. Cu toate acestea, CSA și OSA cresc activitatea simpatică, măsurată prin microneurografie, nivelurile de noradrenaline în sânge și urinare.110-116 Tratamentul eficient al AOS și CSA cu dispozitive de presiune pozitivă a căilor respiratorii scade activitatea simpatică.112-114-117 În mod similar, tratamentul CSA cu oxigen nazal scade aceste niveluri de simpatie prin măsurarea nivelului de urină18. implicații importante deoarece în insuficiența cardiacă, creșterea activității simpatice este asociată cu o rată scăzută de supraviețuire.

◻ (/>

Apneea în somn determină creșterea activității simpatice din mai multe motive. Acestea includ hipoxemie și hipercapnie, excitări și apnee în sine.

În insuficiența cardiacă cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng, activitatea simpatică este crescută ca urmare a tocirii activității baroreceptorilor. Anomaliile gazelor din sânge asociate -g cu apneea în somn măresc activitatea simpatică prin stimularea corpilor carotidieni chimiosensibili,119-121 care sunt suprareglați în insuficiența cardiacă. Spre deosebire de funcția inhibitorie a baroreceptorilor, activitatea crescută a corpului carotidian crește fluxul simpatic de către sistemul nervos central.

Lipsa inflației pulmonare (apnee) și a excitațiilor sunt, de asemenea, asociate cu creșterea fluxului simpatic central și, împreună cu gazele din sânge modificate, contribuie și sporesc starea hiperadrenergică a insuficienței cardiace.

Activarea simpatică are multiple consecințe cardiace adverse, în special în cazul disfuncției ventriculare stângi și al bolii coronariene. Acestea includ rezistență vasculară sistemică crescută și postîncărcare ventriculară stângă, venoconstricție cu încărcare crescută a ventriculului drept, contractilitate miocardică crescută, tahicardie și aritmii (vezi și capitolul 10). În plus, nivelurile crescute de norepinefrină la nivelul miocardului cauzează toxicitate miocitelor prin supraîncărcarea cu calciu mediată de adenozin monofosfat ciclic122 și apoptoza miocitară mediată de protein kinaza A.123 Aceste două efecte toxice ale norepinefrinei sunt prevenite prin blocarea p-adrenergică.122,123.

P-blocantele au fost utilizate cu succes pentru a minimiza activarea simpatică pe termen lung în insuficiența cardiacă sistolică. Îmbunătățirea supraviețuirii cu P-blocante în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă poate rezulta în parte din contrabalansarea activității simpatice cauzate de tulburările respiratorii legate de somn. În plus, prin îmbunătățirea funcției cardiace, P-blocantele pot îmbunătăți și mai mult tulburările de respirație legate de somn; cu toate acestea, orice tulburări de respirație reziduale duc la eșecul dezactivării simpatice maxime, în special în timpul somnului.

Pe scurt, consecințele fiziopatologice ale apneei de somn în insuficiența cardiacă au ca rezultat o stare hiperadrenergică suprapusă unui sistem nervos simpatic deja hiperactiv. Apneea în somn este, de asemenea, asociată cu stresul oxidativ, nivelurile crescute de citokine inflamatorii și disfuncția endotelială. Interacțiunea dintre apneea în somn și insuficiența cardiacă ar putea duce la un cerc vicios, crescând mortalitatea în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, despre care se discută în continuare.

SEMNIFICAȚIA PROGNOSTICĂ A SOMMNULUI

APNEE ÎN INSUFICIENTA CARDIACA

Insuficiența cardiacă sistolică este o afecțiune complexă în care sunt implicate multiple procese fiziopatologice și contribuie la progresia acesteia. În managementul contemporan al insuficienței cardiace sistolice, identificarea și tratamentul

a neurohormonilor și utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a p-blocantelor au îmbunătățit calitatea vieții și supraviețuirea pacienților. Cu toate acestea, în ciuda numeroaselor triumfuri terapeutice, insuficiența cardiacă rămâne o problemă majoră de sănătate publică, cu morbiditate și mortalitate considerabilă. De cea mai mare importanță sunt identificarea și tratamentul factorilor comorbidi reziduali care contribuie la progresia insuficienței cardiace. O condiție comorbidă este apneea în somn; rezultatele studiilor, revizuite în discuția următoare, sugerează cu tărie că atât OSA, cât și CSA sunt asociate cu o mortalitate excesivă la pacienții cu insuficiență cardiacă și că tratamentul eficient îmbunătățește supraviețuirea.

Multe studii observaționale ale subiecților care au AOS cu sau fără boli de inimă cunoscute sugerează cu tărie că această tulburare este asociată cu o mortalitate crescută. În studiile de AOS fără insuficiență cardiacă cunoscută,124-143 cel mai sistematic este studiul populației Wisconsin Sleep Cohort,130 în care 1522 de subiecți (nu pacienți sau indivizi trimiși la un laborator de somn) au fost monitorizați timp de până la 18 ani. OSA severă (definită ca AHI > 30 pe oră de somn) a fost asociată cu un risc crescut de mortalitate de orice cauză, independent de vârstă, sex, indicele de masă corporală și alți factori potențiali de confuzie (P < 0,0008). După excluderea celor 120 de persoane care au raportat că au utilizat CPAP, cercetătorii au descoperit că riscurile au fost de 3,8 (IC 95% = 1,6 până la 9,0) pentru mortalitatea de orice cauză și 5,2 (IC 95% = 1,4 până la 19,2) pentru mortalitatea cardiovasculară. În mod similar, în Busselton Health Study, 131 raportul de risc ajustat pentru mortalitatea de orice cauză a fost de 6,2 (IC 95% = 2 până la 19) în OSA moderată până la severă.

Yaggi și asociații137 au monitorizat 1022 de pacienți pentru o perioadă mediană de aproximativ 3 ani. Subiecții au fost trimiși pentru evaluarea OSA. Aveau vârsta de 50 de ani sau mai mult (media = 61 de ani), iar 68% aveau un IAH de 5 sau mai mult pe oră (media = 35). După ajustarea în funcție de vârstă, sex, fumat, indice de masă corporală și o serie de factori de risc cardiovascular (hipertensiune arterială, diabet și hiperlipidemie), OSA a fost asociată cu un risc semnificativ crescut pentru un criteriu final compozit de deces și accident vascular cerebral (hazard ratio = 1,97, 95% CI = 1,12 până la 3,38, P = 0,01). La pacienții cu OSA severă (AHI > 36/oră), raportul de risc a fost crescut la 3,3 pentru obiectivul compozit. Rezultate similare au fost raportate într-un studiu din Israel135; conform unei analize proporționale Cox în care s-au folosit doar AHI și indicele de masă corporală, apneea severă în somn (AHI > 30/oră) a fost asociată cu un risc semnificativ crescut de mortalitate de toate cauzele (hazard ratio = 2,13, 95% CI = 1,36 la 2,34).

Studiul prospectiv Sleep Heart Health Study,139 în care 6441 de bărbați și femei au fost monitorizați timp de o medie de 8,2 ani, a arătat că OSA severă a fost asociată cu un risc crescut semnificativ statistic de deces, în special la bărbații cu vârsta cuprinsă între 40 și 70 de ani (raportul de risc ajustat = 2,1, 95% CI = 1,3 la 3,30). Trebuie subliniat că în această cohortă, 52% aveau hipertensiune arterială și 18% aveau o altă boală cardiovasculară la momentul măsurării inițiale. Marin și asociații136 au monitorizat 1651 de pacienți spanioli (perioada medie de urmărire, 10,1 ani) și au raportat că OSA severă (AHI > 30/oră) a fost asociată cu un risc crescut semnificativ statistic de deces cardiovascular (odds ratio = 2,87, 95% CI = 1,17 până la 7,51). Între timp, modelul circadian al morții diferă între pacienții cu AOS și cei fără AOS: pacienții cu AOS mor mai ales noaptea.139

Studiile tocmai descrise au fost toate corelaționale. Totuși, noțiunea că AOS este o cauză a mortalității este susținută de mai multe studii observaționale în care cercetătorii au raportat o supraviețuire îmbunătățită la pacienții cu AOS aderenți la CPAP, în comparație cu cei care nu au fost aderenți. la 2,21), în comparație cu 2,87 la pacienții cu OSA la fel de severă, dar netratată. În studiul lui Campos-Rodriguez și colegii,143 ratele de supraviețuire cumulativă la 5 ani au fost semnificativ mai mici (85,5%) la pacienții care nu au utilizat

CPAP (aderență < 1 oră) decât la cei care au fost aderenți (>6 ore; 96,4%). Un alt studiu, din Germania,138 a arătat că tratamentul cu CPAP al SAOS uşoară până la moderată a fost asociat cu o reducere a riscului cardiovascular de 64%.

În ceea ce privește insuficiența cardiacă, mai multe studii18,45444-156 s-au concentrat pe mortalitatea asociată cu apneea în somn, atât OSA, cât și CSA. În ceea ce privește AOS,45,144, un studiu prospectiv45 a arătat că rata mortalității în rândul a 37 de pacienți care au avut insuficiență cardiacă netratată cu AOS a fost semnificativ mai mare decât în rândul celor 113 pacienți fără (sau cu AOS ușoară). Rata mortalității a fost semnificativă după ce factorii de confuzie au fost controlați. Mai mult, autorii nu au raportat niciun deces în rândul celor 14 pacienți cu insuficiență cardiacă și OSA care au fost tratați cu dispozitive CPAP. Cu toate acestea, numărul de subiecți a fost mic, iar această diferență a fost semnificativă la P = .07. Într-un studiu mai amplu din Japonia144 din 65 de pacienți cu SAOS moderat până la sever, utilizarea unui dispozitiv CPAP a fost asociată cu o reducere semnificativă a ratei de spitalizare și a mortalității în comparație cu 23 de pacienți cu SAOS netratați cu insuficiență cardiacă sistolică. Rata de supraviețuire a fost îmbunătățită numai la pacienții aderenți la CPAP (Figura 32-10). Constatarea la pacienții cu AOS și insuficiență cardiacă că respectarea CPAP îmbunătățește supraviețuirea este similară cu cea a pacienților cu AOS, dar fără insuficiență cardiacă, citată mai devreme (vezi secțiunea „Apneea obstructivă a somnului" din secțiunea „Mecanisme ale apneei în somn în insuficiența cardiacă"). O observație similară a fost raportată la pacienții cu hipertensiune arterială sistemică; îmbunătățirea a fost observată în primul rând la cei care au fost adepți CPAP157 (pentru recenzii, vezi Becker și Javaheri158).

Mai mulți investigatori au studiat CSA și mortalitatea; most145-154 au aratat ca CSA este asociata cu o mortalitate excesiva in randul pacientilor cu insuficienta cardiaca sistolica. Două studii156,157 au dat rezultate diferite; one156 a evidențiat o tendință de exces de mortalitate în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă și CSA, dar această constatare nu a fost semnificativă, probabil pentru că

Supraviețuire cumulată FĂRĂ EVENIMENTE DUPĂ STARE DE CONFORMITATE

HR 4,02 (1,33-12,2), P = 0,014 aderent vs. neaderent

HR 2,03 (1,07-3,68), P = 0,03 toate CPAP tratate vs. netratate

FIGURA 32-10 Probabilitatea de spitalizare și mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă și apnee obstructivă în somn. Această probabilitate scade dacă pacienții sunt tratați cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) și aderă la terapie. AHI, indice de apnee-hipopnee; HR, hazard ratio; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng. (Modificat din Oldenburg O, Lamp B, Faber L, și colab. Sleep-disordered respirație la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică: un studiu

contemporan al prevalenței și caracteristicile a 700 de pacienți. EurJ Heart Fail 2007;9:251; și de la Javahari S. Cardiovascular disorders. În Kryger MH, editor clinica somnului, Philadel 02, medicina 02. Elsevier.)

a numărului mic de pacienţi. În plus, pacienții cu insuficiență cardiacă care au manifestat respirație periodică în timp ce erau treji au suferit o mortalitate excesivă.

Autorul și colegii153 au monitorizat 88 de pacienți cu insuficiență cardiacă, dintre care 56 aveau CSA (AHI mediu = 35/oră) și 32 nu (AHI mediu = 2/oră). Durata mediană de urmărire a fost de 51 de luni. După controlul pentru 24 de variabile de confuzie, anchetatorii au descoperit că CSA a fost asociată cu o mortalitate excesivă (raportul de risc = 2,14, P = 0,02). Durata medie de supraviețuire în rândul pacienților care au avut insuficiență cardiacă, dar care nu au avut CSA a fost de 90 de luni, în comparație cu 45 de luni în rândul celor cu CSA (Figura 32-11). Ipoteza conform căreia CSA contribuie la excesul de mortalitate în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă sistolică este susținută de observația că tratamentul eficient al CSA cu dispozitive CPAP îmbunătățește supraviețuirea.152

INDICAȚII PENTRU POLISOMNOGRAFIA ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

Următoarele secțiuni discută o serie de constatări clinice și de laborator care, atunci când sunt prezente la pacienții cu insuficiență cardiacă, ar trebui să crească suspiciunea clinică de apnee în somn și să determine medicul să efectueze un studiu de diagnostic al somnului.

Factori de risc pentru apneea obstructivă a somnului

Indicațiile pentru efectuarea unui studiu de somn pentru evaluarea OSA la pacienții fără insuficiență cardiacă sunt la fel de aplicabile și la pacienții cu insuficiență cardiacă. Manifestările proteice și factorii de risc ai AOS în populația generală includ obezitatea, sforăitul obișnuit, apneea observată, trezirea neodihnită, somnolența excesivă în timpul zilei și hipertensiunea arterială. Cu toate acestea, somnolența subiectivă excesivă în timpul zilei poate fi absentă la pacienții cu insuficiență cardiacă și AOS (vezi Figura 32-5).

Angina pectorală nocturnă

Atât în populația generală, cât și la pacienții cu insuficiență cardiacă, cu sau fără boală coronariană cunoscută, angina pectorală nocturnă ar trebui să crească suspiciunea de apnee în somn.

Dispneea paroxistică nocturnă

Acest simptom poate fi de fapt percepția unei dificultăți de respirație care apare în timpul fazei hiperpneice a respirației periodice.

Somn nelinistit

Această plângere poate reflecta excitări și mișcări periodice în urma episoadelor de apnee și hipopnee.

Presiune arterială parțială scăzută a dioxidului de carbon

Mai multe studii10-13-44-159-160 au arătat că în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă și Pco2 arterial scăzut, prevalența CSA este mare. Valoarea predictivă a Pco2 scăzută (<35 mm Hg) este de aproximativ 80%.103 Cu toate acestea, mulți pacienți cu insuficiență cardiacă prezintă CSA fără hipocapnie în timpul zilei.161

Aritmii atrioventriculare

Mai multe studii au arătat că în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă și apnee în somn, prevalența fibrilației atriale10,12,44,162 și a aritmiilor ventriculare10,33,163,164 este mai mare. Prezența acestor aritmii ar trebui să crească suspiciunea de prezență a CSA.

Disfuncție sistolică sau diastolică progresivă a ventriculului stâng

Pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară progresivă sau cei a căror stare rămâne clasa a III-a sau IV a Asociației Inimii din New York, în ciuda terapiei medicale intensive, trebuie să fie supuși unui studiu de diagnostic al somnului.

Stimulator cardiac și defibrilator cardiac

Într-un studiu european multicentric165 pe un număr mare de pacienți cărora li s-a administrat un stimulator cardiac (pentru disfuncția nodului sinusal, blocul atrioventricular sau insuficiența cardiacă congestivă), 50% s-au dovedit a avea apnee în somn. Rezultatele acestui studiu le-au confirmat pe cele ale unui studiu anterior19 care arată că 40% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă care au primit un cardioverter

Defibrilatorul 488 a avut apnee în somn și că rata mortalității a fost cea mai mare la cei cu CSA. Autorul și colegii sugerez ca pacienții cu stimulatoare cardiace implantate să fie supuși polisomnografiei pentru diagnosticarea tulburărilor de respirație legate de somn și terapie adecvată.

CH 32 În așteptarea transplantului cardiac

Prevalența apneei în somn este mare în rândul pacienților care așteaptă un transplant cardiac, în măsura în care suferă de disfuncție ventriculară stângă severă.15 Perioada de așteptare pentru transplant este lungă, iar un număr mare de pacienți decedează din cauza insuficienței cardiace în timpul așteptării. Terapia adecvată pentru apneea în somn ar putea îmbunătăți supraviețuirea acestor pacienți și, prin urmare, ar putea crește șansele lor de a trăi suficient de mult pentru a fi supuși unui transplant cardiac.

TRATAMENTUL APNEEI DE SOMMN LA INSUFICIENTIA CARDIACA

TABELUL 32—2 Tratamentul apneei obstructive de somn în insuficiența cardiacă

Îmbunătățirea funcției cardiace
Promovarea igienei somnului
Renunțarea la fumat
Reducerea greutății atunci când este cazul
Evitarea băuturilor alcoolice, narcoticelor, benzodiazepinelor și sildenafilului la culcare
Tratamentul congestiei nazale
Dispozitive de presiune pozitivă a căilor respiratorii (CPAP, binivel, PSSV)
Dispozitive de avansare mandibulară
Proceduri ale căilor aeriene superioare
Utilizarea nocturnă a oxigenului suplimentar

CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; PSSV, servo-ventilație cu suport de presiune.

Apnee obstructivă de somn

Opțiunile de tratament pentru AOS în insuficiența cardiacă (Tabelul 32-2) sunt similare cu cele în absența insuficienței cardiace. Tratamentul de elecție este CPAP, care s-a dovedit că îmbunătățește funcția cardiovasculară și supraviețuirea. Între timp, se recomandă îmbunătățirea igienei somnului și evitarea atât a băuturilor alcoolice, cât și a benzodiazepinelor (ambele pot duce la relaxarea mușchilor căilor aeriene superioare). Sa demonstrat, de asemenea, că administrarea în doză unică de sildenafil agravează OSA și desaturarea asociată100, probabil prin vasodilatația patului vascular din căile aeriene superioare, compromițând suprafața. De asemenea, vă recomandăm să evitați utilizarea acestui medicament și a medicamentelor aferente înainte de culcare.

Pierderea în greutate

Obezitatea este factorul de risc major pentru OSA și atât obezitatea, cât și OSA sunt asociate cu insuficiența cardiacă. Atât obezitatea107, cât și OSA sunt, de asemenea, asociate cu o mortalitate crescută, în primul rând din cauze cardiovasculare. Autorul și colegii recomandă, prin urmare, pierderea în greutate pacienților obezi cu insuficiență cardiacă.

Dispozitive neinvazive de presiune pozitivă a căilor respiratorii

Aceste dispozitive constau dintr-o mască nazală (sau nazo-orală) care, printr-o bucată de tub, este conectată la o suflantă acţionată electric care asigură o cantitate reglabilă de presiune pozitivă căilor respiratorii. Aplicarea dispozitivului crește presiunea transmurală a căilor aeriene superioare, prevenind închiderea (atelă pneumatică). Se adaugă umidificarea încălzită online pentru a preveni uscarea căilor respiratorii superioare.

Există mai multe forme ale acestor dispozitive. Dispozitivele CPAP nazale sunt programate pentru a furniza o presiune inspiratorie și expiratorie constantă. Pentru subiecții care simt că presiunea expiratoare este excesivă, pot fi utilizate dispozitive de presiune cu două niveluri, în care presiunea expiratoare este setată la un nivel mai scăzut decât presiunea inspiratorie. Exista si aparate care asigura o presiune expiratorie mai mica decat presiunea inspiratorie si presiune inspiratorie variabila (servo-ventilatie cu suport de presiune).

Nivelul de presiune necesar pentru menținerea permeabilității căilor aeriene superioare poate varia de la 5 la 20 cm H_2O și este determinat într-un studiu de titrare a somnului. Cu subiectul adormit și purtând mască, presiunea dispozitivului crește treptat până când apneea obstructivă, hipopneea, desaturarea și sforăitul sunt eliminate. Dispozitivul este setat la acea presiune și este recomandat pentru utilizare oricând subiectul doarme, inclusiv pentru somn.

Aceste dispozitive au fost utilizate cu succes pentru tratarea AOS atât în populația generală, cât și la pacienții cu insuficiență cardiacă.108-171 Aplicarea peste noapte a CPAP nazală a dus la o îmbunătățire semnificativă a respirației tulburări și a desaturarii oxihemoglobinei arteriale.108 În patru studii randomizate,109-172, toate incluzând un grup de control, pacienți cu insuficiență cardiacă și OSA; în trei studii,109-171 utilizarea pe termen lung a CPAP a îmbunătățit fracția de ejecție a ventriculului stâng. În al patrulea studiu, fracția de ejecție nu a crescut, dar conformitatea cu CPAP a fost mai mică decât în celelalte studii. După cum sa menționat anterior, s-a demonstrat că utilizarea pe termen lung a CPAP îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă și OSA care îl folosesc în mod adecvat (vezi Figura 32-10). Pentru pacienții care nu respectă utilizarea CPAP din cauza plângerilor de presiune expiratorie ridicată, se recomandă dispozitive mecanice cu două niveluri.

Alte modalități terapeutice

Sunt disponibile multe alte modalități, inclusiv aparate orale (care avansează mandibula pentru a preveni închiderea căilor aeriene superioare), intervenția chirurgicală a căilor aeriene superioare (pentru a îndepărta excesul de țesut moale faringian, cum ar fi amigdalele și uvula) și oxigenul nazal nocturn (pentru a preveni sau a minimiza desaturarea în timpul somnului). Cu toate acestea, nu au fost efectuate studii sistematice pe termen lung. La pacienții cu insuficiență cardiacă, trebuie făcută orice încercare de a trata OSA cu dispozitive de presiune pozitivă a căilor respiratorii, care sunt invariabil eficiente.

Apneea centrală de somn

Spre deosebire de OSA, care este ușor de tratat cu CPAP, CSA este în general dificil de tratat, iar răspunsul la orice terapie dată (CPAP, medicamente) este variabil: unii pacienți răspund, iar alții nu. Figura 32-7 prezintă abordarea actuală a autorului pentru tratamentul acestei tulburări în insuficiența cardiacă.

Optimizarea funcției cardiopulmonare

Terapia optimă pentru insuficiența cardiacă cu diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, p-blocante și terapia de resincronizare cardiacă (CRT) poate îmbunătăți sau elimina respirația periodică prin mai multe mecanisme (pentru recenzii, vezi Javaheri173-174 și De Backer și Javaheri175). Aceste mecanisme includ îmbunătățirea timpului de circulație arterială (pe măsură ce volumul stroke crește și volumul sanguin cardiopulmonar scade), creșterea rezervei de Pco2 (rezultată din scăderea presiunii capilare pulmonare) și creșterea capacității funcționale reziduale (cauzată de scăderea dimensiunii cardiace, revărsament pleural și apă pulmonară intravasculară și extravasculară). P-blocantele, prin creșterea volumului stroke și scăderea presiunii capilare pulmonare, ar trebui să fie deosebit de utile

FIGURA 32-12 Tratamentul apneei centrale de somn în insuficiența cardiacă. IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; APSSV, servo-ventilație cu suport de presiune adaptivă; CPAP, presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii; CRT, terapie de resincronizare cardiacă; SRBD, tulburare de respirație legată de somn. (Adaptat după De Backer W, Javaheri S. Treatment of sleep apnea in heart failure. Sleep Med Clin 2007;2:63-638.)

în îmbunătățirea respirației periodice în insuficiența cardiacă sistolică. Un efect benefic suplimentar al p-blocantelor se poate referi la contrabalansarea lor a hiperactivității simpatice nocturne prin scăderea excitațiilor repetitive și a desaturației. Cu toate acestea, un efect secundar special al p-blocantelor se referă la efectul lor asupra melatoninei. Melatonina, o substanță chimică care favorizează somnul, este secretată prin sistemul ciclic de transducție a semnalului p-receptor mediat de adenozină monofosfat și s-a dovedit că majoritatea p-blocantelor scad secreția de melatonină.170,177 Una dintre excepții este carvedilolul.

Mai multe studii au arătat că CRT, prin îmbunătățirea hemodinamicii, îmbunătățește CSA.178-181 Într-un studiu 77 de pacienți cu insuficiență cardiacă care erau eligibili pentru CRT au fost studiați înainte de CRT și, în medie, la 5 luni după CRT.180 La pacienții cu CSA, AHI a scăzut de la 31/oră la 17/oră (P). Îmbunătățirea CSA a apărut numai la pacienții a căror hemodinamică sa îmbunătățit cu CRT. CRT este în general ineficientă în OSA.

Stimularea atrială de supraimpuls poate îmbunătăți apneea în somn prin același mecanism ca și CRT, dar într-o măsură mai mică.

După optimizarea funcției cardiopulmonare, dacă respirația periodică persistă, sunt posibile mai multe abordări (Figura 32-12).

Transplantul cardiac (vezi și capitolul 54)

După transplantul cardiac, 182-180 CSA este în general eliminat. Această observație, împreună cu studiile umane (revizuite anterior) și studiile pe animale,00 indică faptul că insuficiența cardiacă este cauza CSA. Din păcate, însă, AOS se poate dezvolta la câteva luni după transplant.182-180 În cel mai mare studiu,180 în care 45 de pacienți au fost supuși polisomnografiei la câteva luni după transplantul cardiac, 30% dezvoltaseră SAOS moderat până la sever, cu un IAH de 15 sau mai mult pe oră. Acest grup de pacienți, în comparație cu cei care nu au avut AOS, sau care nu au avut AOS ușor, au câștigat cel mai mult în greutate după transplant. AOS a fost asociat cu hipertensiune arterială sistemică și calitate slabă a vieții. Datorită utilizării steroizilor și îmbunătățirii calității vieții, creșterea în greutate este frecventă la primitorii de transplant, iar obezitatea este factorul de risc major pentru OSA. Prin urmare, este important ca beneficiarii de transplant cardiac să fie monitorizați pentru creșterea în greutate și dezvoltarea OSA.

Oxigen

Încă din 1908, Pembrey180 a demonstrat că administrarea de oxigen a dus la îmbunătățirea respirației periodice la câțiva pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă. Mai multe studii sistematice ale subiecților cu insuficiență cardiacă sistolice187-194 au arătat că oxigenul nazal suplimentar administrat în timpul somnului ameliorează CSA. Administrarea de oxigen poate scădea, de asemenea, excitația și somnul ușor. În plus, studiile randomizate, controlate cu placebo, dublu-orb au dezvăluit că administrarea pe termen scurt (de la 1 până la 4 săptămâni) de oxigen nocturn suplimentar a îmbunătățit capacitatea maximă de efort191 și a scăzut excreția urinară de norepinefrină peste noapte. În plus, investigatorii din trei studii clinice randomizate193-195 (9, 12 și 52 de săptămâni) au raportat că oxigenoterapia nocturnă a îmbunătățit semnificativ CSA, desaturarea, fracția de ejecție a ventriculului stâng și calitatea vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice. În cele mai lungi două studii, fracția de ejecție a ventriculului stâng a crescut cu 5% până la 0% la subiecții tratați cu oxigen, dar nu s-a schimbat semnificativ la subiecții de control.

Mecanismele efectului terapeutic al oxigenului nazal asupra CSA sunt complexe190 și pot include creșterea diferenței dintre Pco2 predominant și Pco2 la pragul apneic și scăderea răspunsului ventilator la dioxidul de carbon și creșterea rezervelor de oxigen din organism (de exemplu, conținutul pulmonar) de oxigen, ceea ce crește amortizarea. În consecință, respirația în timpul somnului ar trebui să se stabilizeze (vezi secțiunea „Mecanisme ale apneei în somn în insuficiența cardiacă”).

Deși mulți ani de experiență și studii au demonstrat efectele benefice ale oxigenoterapiei nocturne la pacienții cu CSA și insuficiență cardiacă, studii prospective controlate cu

placebo, pe termen lung, nu au fost efectuate pentru a determina potențialul de scădere a mortalității în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă sistolice.

Dispozitive neinvazive de presiune pozitivă a căilor respiratorii

După cum sa menționat anterior, aceste dispozitive au fost utilizate cu succes pentru a trata OSA la pacienții cu insuficiență cardiacă. Ele au fost, de asemenea, utilizate pentru a trata CSA, dar eficacitatea a fost variabilă.

Dispozitive de presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii și de presiune la două niveluri. Ambele tipuri de dispozitive au fost utilizate pentru tratarea CSA la pacienții cu insuficiență cardiacă.152-108'197-204 Cu toate acestea, majoritatea studiilor s-au concentrat pe CPAP.

Sa demonstrat că utilizarea CPAP pentru o noapte elimină CSA la 43% dintre subiecții cu insuficiență cardiacă sistolice.108 OSA, în schimb, este eliminată invariabil cu titrarea CPAP peste noapte.

La pacienții cu CSA care au răspuns la CPAP, AHI a scăzut de la 30 pe oră la 4 pe oră, iar desaturarea a fost practic eliminată. Nivelul CPAP a variat de la 5 la 12 cm H2O. La acești pacienți, numărul de contracții ventriculare premature, cuplete și episoade de tahicardie ventriculară a scăzut.108 Se presupune că acest efect rezultă din scăderea activității simpatice și îmbunătățirea oxigenării. CPAP nu a avut un efect semnificativ asupra iritabilității ventriculare la pacienții a căror respirație dereglată nu s-a îmbunătățit.

Într-un studiu108, 53% dintre pacienții cu CSA nu au răspuns la CPAP. Alți investigatori au raportat, de asemenea, rezultate negative.198-200'202 Această observație poate explica de ce terapia CPAP nu a îmbunătățit supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă și CSA în studiul Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure (CANPAP). de 2 ani. Nu a existat nicio diferență între aceste grupuri în ceea ce privește obiectivul primar de deces sau transplant (P = 0,54), nici nu a existat o diferență semnificativă în frecvența spitalizării între grupuri.

(0,56 vs. 0,61 spitalizări pe an pacient, P = .45). Studiul a fost încheiat prematur, în parte din cauza mortalității precoce excesive la beneficiarii CPAP în comparație cu grupul de control (P = 0,02). În analiza lor, autorii nu au clasificat pacienții cu insuficiență cardiacă ca respondenți și nonrespondenți CPAP. Într-o discuție pro și contra205 despre aceste observații, am sugerat că excesul de mortalitate a apărut în primul rând la cei care nu răspund. În consecință, analiza post-hoc a datelor152 a relevat o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii respondenților CPAP (Figura 32-13). Motivele pentru care CPAP poate avea mortalitate crescută sunt multiple205, inclusiv efectele hemodinamice adverse ale presiunii intratoracice crescute (scăderea întoarcerii venoase și a debitului cardiac), care este destul de dăunătoare la pacienții care continuă să aibă CSA persistentă în timp ce primesc CPAP.

Prin urmare, trebuie avută prudență la utilizarea CPAP nazală. Dacă CSA persistă în timpul unei titrari CPAP peste noapte, vă recomandăm o încercare cu dispozitive de servo-ventilație cu suport de presiune.

Dispozitive de servo-ventilație pentru suport de presiune. Aceste dispozitive sunt deosebit de diferite de dispozitivele CPAP și de presiune binivel. În primul rând, oferă cantități variabile (nu constante) și proporționale de suport ventilator în timpul diferitelor faze ale respirației periodice. Sprijinul este minim în faza hiperpneică a respirației periodice și maxim în perioadele de respirație diminuată și apnee centrală. Asemenea unui tampon care menține pH-ul unei soluții relativ stabil, aceste dispozitive mențin ventilația relativ stabilă (presiunea tampon pozitivă a căilor respiratorii).

În plus, aceste dispozitive sunt echipate cu o rată de rezervă care inițiază o respirație după un timp scurt prestabilit (câteva secunde) fără respirație spontană.

Mai multe studii pe termen scurt oferă dovezi ale eficacității acestor dispozitive în tratamentul insuficienței cardiace206-214 și, de asemenea, în tratamentul CSA215 și CSA idiopatice asociate cu utilizarea opioidelor216.

Aceste dispozitive trebuie utilizate la pacienții cu insuficiență cardiacă care nu răspund sau nu sunt conforme cu acestea

Supraviețuirea fără transplant la pacienții cu IC în funcție de efectul CPAP asupra CSA

Timp de la înscriere (luni)

FIGURA 32-13 Probabilitatea de supraviețuire la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică (IC) comparând respondenții la presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP) cu un grup de control (pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică și indice similar de apnee-hipopnee [AHI]) și cu cei care nu răspund la CPAP. Respondenții CPAP au avut o probabilitate de supraviețuire semnificativ crescută în comparație cu grupul de control. Nerespondenții CPAP au avut tendința de a avea o supraviețuire slabă în comparație cu grupul de control, deși acest lucru nu a fost semnificativ. CSA, apnee centrală în somn; HR, raportul hazardului. (Modificat din Artzm. Floras, JS, Logan, AG, et al. (2007). Suprimarea apneei centrale în somn prin presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii și supraviețuirea fără transplant în insuficiența cardiacă, Circulation 115; 3173-3180 și adaptat din Javaheri S, Atlasul tulburărilor cardiovasculare ale medicinei clinice a somnului.)

Tratamentul CPAP. Sunt în curs de desfășurare studii clinice randomizate pentru a determina eficacitatea pe termen lung.

Acetazolamidă. Acetazolamida acționează ca un stimulent respirator și un diuretic ușor. A fost utilizat pentru prevenirea și tratamentul respirației periodice la altitudine mare și CSA idiopatică.217-218 Într-un studiu încrucișat dublu-orb, controlat cu placebo219 la 12 pacienți cu insuficiență cardiacă sistolica și CSA severă, pacienții cărora li s-a administrat acetazolamidă au prezentat IAH central semnificativ mai scăzut (34 pe oră) decât cei care au primit placebo (57 pe oră) după 55 nopți pe oră. Desaturarea oxihemoglobinei arteriale sa îmbunătățit, de asemenea, semnificativ în grupul experimental. Acetazolamida a fost administrată în doză unică la aproximativ 3 mg/kg cu o jumătate de oră înainte de culcare, pentru a minimiza efectele secundare asociate cu doze multiple, în special în cazul utilizării pe termen lung. Pacienții au raportat o îmbunătățire a percepției subiective asupra calității generale a somnului, sentimentul de odihnă la trezire, adormirea neintenționată și oboseala. Acetazolamida ar putea avea alte două efecte avantajoase atunci când este utilizată la pacienții cu insuficiență cardiacă și CSA: acționând ca un diuretic ușor și minimizarea alcalimiei (cauzată de diureticele de ansă), care este prezentă frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă. La această doză, efectul asupra pH-ului este ușor. În acest studiu, 219 pH-ul sângelui arterial a scăzut de la 7,43 înainte de culcare la 7,37 dimineața.

Mecanismul de acțiune al acetazolamidei este legat de creșterea rezervei de Pco2, observată anterior.70

Teofilina. Se știe de multă vreme că aminofilina și teofilina ameliorează CSA la copiii prematuri și la adulți. Studiile deschise au demonstrat eficacitatea acestui medicament în tratamentul CSA la pacienții cu insuficiență cardiacă.3-220 Într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, încrucișat pe 15 pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică stabilă, tratați, au fost raportate rezultate similare.221 Administrarea teofilinei, de două ori pe zi, pe cale orală; la 15/pg/mL) a scăzut IAH cu aproximativ 50% și a îmbunătățit saturația arterială de oxihemoglobină.221

Mecanismele de acțiune ale teofilinei în îmbunătățirea apneei centrale rămân neclare.221 La concentrațiile serice terapeutice, teofilina concurează cu adenozina la unele dintre situsurile sale receptore. În sistemul nervos central, adenozina este un deprimant respirator, iar teofilina stimulează respirația222-223 concurând cu adenozina. Prin urmare, este de imaginat că o creștere a ventilației cu teofilină ar putea scădea apneea centrală în timpul somnului. Teofilina nu mărește răspunsul ventilator la dioxidul de carbon.223

Efectele potențiale aritmogene și inhibarea fosfodiesterazei sunt preocupări frecvente cu utilizarea pe termen lung a teofilinei la pacienții cu insuficiență cardiacă. Prin urmare, sunt necesare studii suplimentare controlate pentru a stabili siguranța acestuia. Dacă teofilina este utilizată pentru a trata CSA, este necesară o urmărire frecventă și atentă.

Benzodiazepine. S-a emis ipoteza că prin scăderea excitațiilor, benzodiazepinele pot scădea CSA. Cu toate acestea, două studii,198,224, inclusiv un studiu dublu-orb, controlat cu placebo,224 nu au demonstrat nicio îmbunătățire a CSA la pacienții cu

insuficiență cardiacă sistolice. Prin urmare, utilizarea lor în acest scop nu este recomandată.

Dioxid de carbon inhalat. Mai multe studii au demonstrat că inhalarea la nivel scăzut de dioxid de carbon elimină practic CSA.225-229 Cu toate acestea, unele dintre aceste studii au arătat, de asemenea, că inhalarea de dioxid de carbon crește excitațiile, care sunt asociate cu creșterea activității simpatice și scăderea activității parasimpatice. Din cauza efectelor cardiovasculare adverse ale hiperactivității simpatice în insuficiența cardiacă, utilizarea dioxidului de carbon pentru tratarea CSA nu este recomandată.

CONCLUZII

Insuficiența cardiacă este o problemă larg răspândită, cu efecte economice semnificative. Din cauza creșterii duratei medii de viață și a îmbunătățirilor în terapia pentru artera coronariană ischemică

boală și hipertensiune arterială, numărul persoanelor care trăiesc cu insuficiență cardiacă va rămâne ridicat.

Insuficiența cardiacă este asociată cu excesul de morbiditate și mortalitate, în ciuda progreselor recente în tratamentul acesteia. Mulți factori pot contribui la scăderea progresivă a insuficienței cardiace. O astfel de cauză ar putea fi apariția episoadelor repetitive de apnee, hipopnee și hiperpnee, care sunt frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă. Episoadele de apnee, hipopnee și hiperpnee provoacă tulburări de somn, excitări, hipoxemie intermitentă, hipercapnie, hipocapnie și modificări ale presiunii intratoracice. Aceste consecințe fiziopatologice ale tulburărilor de respirație legate de somn au efecte dăunătoare asupra sistemului cardiovascular și pot fi cel mai pronunțate în cazul insuficienței cardiace și bolii coronariene stabilite. Mai multe studii au arătat că pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și apnee în somn, atât OSA, cât și CSA, au o supraviețuire semnificativ mai scurtă decât pacienții fără apnee în somn. Mai mult, mai multe studii observaționale au demonstrat că tratamentul adecvat al tulburărilor de respirație legate de somn, atât OSA, cât și CSA, îmbunătățește supraviețuirea pacienților cu insuficiență cardiacă.

REFERINȚE

Cheyne, J. (1818). Un caz de apoplexie, în care partea cărnoasă a inimii a fost transformată în grăsime. Dublin Hosp Rep Commun, 2, 216-223.

Stokes, W. (1846). Observații asupra unor cazuri de puls permanent lent. Dublin QJ Med Sci, 2, 73-85.

Dowdell, WT, Javaheri, S. și McGinnis, W. (1990). Respirația Cheyne-Stokes se prezintă ca sindrom de apnee în somn. Caracteristici clinice și polisomnografice. Am Rev Respir Dis, 141, 871-879.

Cheyne, G. (1976). The English Malady Scholars. New York: Facsimilies and Reprints, Inc. (pag. 208-213).

Tenney, SM (1994). Cheyne, Cheyne și Stokes. News Physiol Sci, 9, 96-97.

Ward, M. (1973). Respirația periodică. O scurtă notă istorică. Ann R Coll SurgEngl, 52, 330-334.

Allen, E., Turk, JL, & Murley, R. (1993). Cazurile lui John Hunter FRS. New York: Parthenon.

Javaheri, S., Parker, TJ, Wexler, L., et al. (1995). Respirația ocultă tulburată de somn în insuficiența cardiacă congestivă stabilă. Ann Intern Med, 122, 442, 487, [Erratum, Ann Intern Med 1995;123:77].

Hanly, PJ, Millar, TW, Steljes, DG și colab. (1989). Respirația și somnul anormal la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Piept, 96, 480-488.

Javaheri, S., Parker, TJ, Liming, JD, et al. (1998). Apneea în somn la 81 de bărbaţi ambulatori cu insuficienţă cardiacă stabilă: tipuri și prevalenţe, consecinţe și prezentări ale acestora. Circulation, 97, 2154-2159.

Tremel, F., Pepin, J.-L., Veale, D., et al. (1999). Prevalența ridicată și persistența apneei în somn la pacienții referiți pentru insuficiență ventriculară stângă acută și tratați medical timp de 2 luni. Eur Heart J, 20, 1201-1209.

Sin, DD, Fitzgerald, F., Parker, JD, et al. (1999). Factori de risc pentru apneea de somn centrală și obstructivă la 450 de bărbați și femei cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 160, 1101-1106.

Solin, P., Bergin, P., Richardson, M., și colab. (1999). Influența presiunii capilare pulmonare asupra apneei centrale în insuficiența cardiacă. Circulaţie, 99, 1574-1579.

Yasuma, F., Nomura, H., Hayashi, H., şi colab. (1989). Anomalii de respiraţie în timpul somnului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circ J, 53, 1506-1510.

Lofaso, F., Verschueren, P., Rande, JLD, et al. (1994). Prevalența respirației tulburări de somn la pacienții aflați pe o listă de așteptare pentru transplant de inimă. Cufăr, 106, 1689-1694.

Traversi, E., Callegari, G., Pozzoli, M., et al. (1997). Tulburări de somn și modificări ale respirației la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. G Ital Cardiol, 27, 423.

Staniforth, AD, Kinnear, WJM, Starling, R., et al. (1998). Desaturarea nocturnă la pacienții cu insuficiență cardiacă stabilă. Heart, 79, 394-399.

Lanfranchi, PA, Braghiroli, A., Bosimini, E., et al. (1999). Valoarea prognostică a respirației nocturne Cheyne-Stokes în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 99, 1435-1440.

Fries, R., Bauer, D., Heisel, A., et al. (1999). Semnificația clinică a tulburărilor de respirație legate de somn la pacienții cu defibrilatoare cardioverter implantabile. Pace, 22, 223-227.

Asociația Americană a Inimii. (2009). Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2009. Tiraj, 119, e1-e161.

Carskadon, MA și Dement, WC (2000). Somn uman normal; o privire de ansamblu. În MG Kryger, T. Roth și MC Dement (eds.). Principii și practica medicinei somnului (ed 3, pp. 5-25). Philadelphia: WB Saunders.

Kryger, MH (2000). Monitorizarea funcției respiratorii și cardiace. În MG Kryger, T. Roth și MC Dement (eds.), Principii și practică a medicinei somnului (ed 3, pp. 1217-1230). Philadelphia: WB Saunders.

Hanly, PJ, & Zuberi-Khokhar, N. (1996). Mișcări periodice ale membrelor în timpul somnului la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Cufăr, 109, 1497, 1502.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., et al. (1993). Apariția tulburărilor de respirație în timpul somnului în rândul adulților de vârstă mijlocie. N Engl J Med, 328, 1230-1235.

Cherniack, NS (1999). Apnee și respirație periodică în timpul somnului. N Engl J Med, 341, 985-987.

Mancia, G. (1993). Modularea autonomă a sistemului cardiovascular în timpul somnului. N Engl J Med, 238, 347-349.

Mancia, G., & Zanchetti, A. (1980). Reglarea cardiovasculară în timpul somnului. În J. Orem și CD Barnes (eds.). Fiziologia în somn (pp. 1-55). New York: Academic Press.

Baust, W., Weidinger, H., & Kirchner, F. (1968). Activitate simpatică în timpul somnului natural și al excitării. Arch Ital Biol, 106, 379-390.

Somers, VK, Dyken, ME, Mark, AL și colab. (1993). Activitatea nervilor simpatic în timpul somnului la subiecții normali. N Engl J Med, 328, 303-307.

Hornyak, M., Cejnar, M., Elam, M., și colab. (1991). Activitatea nervilor musculari simpatici în timpul somnului la om. Brain, 114, 1281-1295.

Okada, H., Iwase, S., Mano, T., et al. (1991). Modificări ale activității nervoase simpatice musculare în timpul somnului la oameni. Neurologie, 41, 1961-1966.

Ziegler, MG, Lake, CR, Wood, JH, și colab. (1976). Ritmul circadian în noradrenalina lichidului cefalorahidian la om și maimuță. Nature, 264, 656-658.

Linsell, CR, Lightman, SL, Mullen, PE și colab. (1985). Ritmurile circadiene ale epinefrinei și norepinefrinei la om. J Clin Endocrinol Metab, 160, 1210-1215.

Vaughn, BV, Quint, SR, Messenheimer, JA, et al. (1995). Variabilitatea perioadei cardiace în somn. Electroenceph Clin Neurophysiol, 94, 155-162.

Khatri, IM și Freis, ED (1967). Modificări hemodinamice în timpul somnului. J Appl Physiol, 22, 867-873.

Coote, JH (1982). Controlul respirator și circulator în timpul somnului. J Exp Biol, 100, 223-244.

Shepard, JW, Jr. (1985). Schimbul de gaze și hemodinamica în timpul somnului. Med Clin North Am, 69, 1243-1264.

Phillipson, EA (1978). Controlul respirației în timpul somnului. Am Rev Respir Dis, 118, 909.

Dempsey, JA și Skatrud, JB (1988). Efectele fundamentale ale stării de somn asupra respirației. Curr Pulmonol, 9, 267-304.

Skatrud, JB și Dempsey, JA (1983). Interacțiunea stării de somn și a stimulilor chimici în susținerea ventilației ritmice. J Appl Physiol, 55, 813-822.

Morgan, BJ, Crabtree, DC, Puleo. DS, și colab. (1996). Consecințele neurocirculatorii ale schimbării bruște a stării de somn la om. J Appl Physiol 80:1627.

Davies, RJO, Belt, PJ, Roberts, SJ și colab. (1993). Răspunsurile tensiunii arteriale la trezirea trecătoare gradată din somn la oamenii normali. J Appl Physiol, 74, 1123-1130.

Horner, RL, Brooks, D., Kozar, LF, et al. (1995). Efectele imediate ale trezirii din somn asupra fluxului autonom cardiac în absența respirației la câini. J Appl Physiol, 79, 151-162.

Javaheri, S. (2006). Tulburări de somn în insuficiența cardiacă sistolică: un studiu prospectiv pe 100 de pacienți de sex masculin. Raportul final. Int J Cardiol, 106, 21-28.

Wang, H., Parker, JD, Newton, GE, și colab. (2007). Influența apneei obstructive de somn asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 49, 1625-1631.

Vazir, A., Hastings, PC, Dayer, M., et al. (2007). O prevalență ridicată a tulburărilor de respirație în somn la bărbații cu insuficiență cardiacă cronică simptomatică ușoară din cauza disfuncției sistolice ventriculare stângi. Eur J Heart Fail, 9, 243-250.

Zhao, Z., Sullivan, C., Liu, Z., și colab. (2007). Prevalența și caracteristicile clinice ale apneei de somn la pacienții chinezi cu insuficiență cardiacă. Int J Cardiol, 118, 122-132.

Christ, M., Sharkova, Y., Fenske, H., et al. (2007). Peptidă natriuretică cerebrală pentru predicția respirației Cheyne-Stokes la pacienții cu insuficiență cardiacă. Int J Cardiol, 116, 62-69.

Oldenburg, O., Lamp, B., Faber, L., et al. (2007). Tulburări de respirație în somn la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică: un studiu contemporan al prevalenței și caracteristicile a 700 de pacienți. Eur J Heart Fail, 9, 251-257.

MacDonald, M., Fang, J., Pittman, SD, et al. (2008). Prevalența actuală a tulburărilor de respirație în somn la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă tratați cu beta-blocante. J Clin Sleep Med, 4, 38-42.

Schulz, R., Blau, A., Borgel, J., et al. (2007). Apneea în somn în insuficiența cardiacă. Eur Respir J, 29, 1201-1205.

Young, T., Peppard, PE și Gottlieb, DJ (2002). Epidemiologia apneei obstructive de somn. Am J Respir Crit Care Med, 165, 1217-1239.

Bixler, EO, Vgontzas, AN, Lin, HM, et al. (2001). Prevalența respirației tulburări de somn la femei: efectele sexului. Am J Respir Crit Care Med, 163, 608-613.

Javaheri, S., & Guerra, LF (1990). Efectele domperidonei și acetatului de medroxiprogesteron asupra ventilației la om. Respir Physiol, 81, 359-370.

St. John, WM, Bartlett, D., Jr., Knuth, KV, şi colab. (1986). Scăderea diferențială a activității nervului hipoglos de către alcool. Protecţie prin pretratare cu acetat de medroxiprogesteron. Am Rev Respir Dis, 133, 46-48.

Zhou, XS, Shahabuddin, S., Zahn, BR, și colab. (2000). Efectul genului asupra dezvoltării apneei/hipopneei hipocapnice în timpul somnului NREM. JAppl Physiol, 89, 192-199.

Young, T. (2001). Menopauza, terapia de substituție hormonală și respirația tulburată de somn. Am J Respir Crit Care Med, 163, 597.

Cargill, JI, Kiely, DG și Lipworth, BJ (1995). Efectele adverse ale hipoxemiei asupra umplerii diastolice la om. Clin Sci (Londra), 89, 165-169.

Chami, HA, Devereux, RB, Gottdiener, JS, et al. (2008). Morfologia ventriculului stâng și funcția sistolică în respirația tulburată de somn. Circulation, 117, 2599-2607.

Fung, JWH, Li, TST, Choy, DKL și colab. (2002). Apneea obstructivă severă în somn este asociată cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng. Cufăr, 121, 422-429.

Shivalkar, B., Van De Heyning, C., Kerremans, M., et al. (2006). Sindromul de apnee obstructivă în somn. Mai multe informații despre modificările structurale și funcționale cardiace și efectele tratamentului cu presiune pozitivă continuă. J Am Coll Cardiol, 47, 1433-1439.

Arias, MA, Garcia-Rio, F., Alonso-Fernandez, A., et al. (2005). Sindromul de apnee obstructivă în somn afectează funcția diastolică a ventriculului stâng. Circulation, 112, 375-383.

Cherniack, NS (1981). Aritmii respiratorii în timpul somnului. N Engl J Med, 305, 325-330.

Cherniack, NS și Longobardo, GS (1973). Respirația Cheyne-Stokes: o instabilitate în controlul fiziologic. N Engl J Med, 288, 952-957.

Khoo, MCK, Gottschalk, A. și Pack, AI (1991). Respirația periodică indusă de somn și apnee: un studiu teoretic. J Appl Physiol, 70, 2014.

Guyton, AC, Crowell, JW și Moore, JW (1956). Mecanismele oscilante de bază ale respirației Cheyne-Stokes. Am J Physiol, 187, 395-398.

Hall, MJ, Xie, A., Rutherford, R., et al. (1996). Durata ciclului de respirație periodică la pacienții cu și fără insuficiență cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 154, 376-381.

Javaheri, S. (1999). Un mecanism al apneei centrale de somn la pacienții cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 341, 949-954.

Javaheri, S. și Dempsey, J. (2007). Mecanisme de apnee în somn și respirație periodică în insuficiența cardiacă sistolică. Sleep Med Clin, 2, 623-630.

Nakayama, H., Smith, CA, Rodman, JR, et al. (2002). Efectul impulsului ventilator asupra sensibilității la CO2 sub eupnee în timpul somnului. Am J Crit Care Med, 165, 1251-1258.

Xie, A., Skatrud, JB, Puleo, DS, et al. (2002). Pragul de apnee-hipopnee pentru CO2 la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 165, 1245-1250.

Tkacova, R., Hall, ML, Luie, PP, et al. (1997). Volumul ventricularului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă și respirație Cheyne-Stokes în timpul somnului. Am J Respir Crit Care Med, 156, 1549-1555.

Schwab, RJ, Kuna, S. și Remmers, JE (2005). Anatomia și fiziologia obstrucției căilor aeriene superioare. În MG Kryger, T. Roth, & MC Dement (eds.), Principii și practica medicinei somnului (ed 4, pp. 984-1000). Philadelphia: WB Saunders.

Chan, J., Sanderson, J., Chan, W., şi colab. (1997). Prevalența respirației tulburări de somn în insuficiența cardiacă diastolică. Cufăr, 111, 1488-1493.

Chenuel, B., Smith, C., Skatrud, J., şi colab. (2006). Creșterea tendinței de apnee ca răspuns la creșterile acute ale presiunii atriale stângi în timpul somnului la câine. J Appl Physiol, 101, 76-83.

Somers, V. și Javaheri, S. (2005). Efectele cardiovasculare ale tulburărilor respiratorii legate de somn. În MG Kryger, T. Roth, & MC Dement (Eds.), Principles and practice of sleep medicine (ed 4, pp. 1180-1191). Philadelphia: WB Saunders.

Mc Nicholas, WT și Javaheri, S. (2007). Mecanismele fiziopatologice ale bolilor cardiovasculare în apneea obstructivă de somn. Sleep Med Clin, 2, 539-547.

Levy, P., Pepin, JL, Tamisier, R., et al. (2007). Prevalența și impactul apneei centrale de somn în insuficiența cardiacă. Sleep Med Clin, 2, 615-621.

Lavie, L. și Lavie, P. (2009). Mecanismele moleculare ale bolilor cardiovasculare în SAHS: legătura stresului oxidativ. Eur Respir J, 33, 1467-1484.

Somers, VK, White, DP, Amin, R., și colab. (2008). Apneea în somn și boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 52, 686-717.

Allen, DG, Morris, PG, Orchard, CH, și colab. (1985). Un studiu de rezonanță magnetică nucleară a metabolismului în inima dihorului în timpul hipoxiei și inhibarea glicolizei. J Physiol, 361, 185-204.

Wyman, RM, Farhi, ER, Bing, OHL și colab. (1989). Efecte comparative ale hipoxiei și ischemiei în inima de câine izolată, perfuzată cu sânge: Evaluarea distensibilității camerei diastolice a ventriculului stâng și a grosimii peretelui. Circ Res, 64, 121-128.

Nayler, WG, Yepez, CE și Poole-Wilson, PA (1978). Efectul medicamentelor p-adrenoceptoare și antagoniste de Ca2+ asupra creșterii induse de hipoxie a tensiunii de repaus. Cardiovasc Res, 12, 666-674.

Nakamura, Y., Wiegner, AW și Bing, OHL (1986). Măsurarea relaxării miocardului ventricular de șobolan izolat în timpul hipoxiei și reoxigenării. Cardiovasc Res, 20, 690.

Kusuoka, H., Weisfeildt, ML, Zweier, JL, et al. (1986). Mecanismul insuficienței contractile precoce în timpul hipoxiei în inima intactă a dihorului: dovezi pentru modularea forței maxime activate de Ca2+ de către fosfatul anorganic. Circ Res, 59, 270-282.

Yu, AY, Shimoda, LA, Iyer, NV, și colab. (1999). Răspunsuri fiziologice afectate la hipoxia cronică la șoareci cu deficit parțial de factorul 1a inductibil de hipoxie. J Clin Invest, 103, 691-696.

Koong, AC, Chen, EY și Giaccia, AJ (1994). Hipoxia determină activarea factorului nuclear kB prin fosforilarea IxBa pe reziduurile de tirozină. Cancer Res, 54, 1425-1430.

Royds, JA, Dower, SK, Qwarnstrom, EE, și colab. (1998). Răspunsul celulelor tumorale la hipoxie: rolul p53 și NFkB. J Clin Pathol Mol Pathol, 51, 55.

Ryan, S., McNicholas, WT și Taylor, CT (2005). Activarea selectivă a căilor inflamatorii prin hipoxie intermitentă în sindromul de apnee obstructivă în somn. Circulation, 112, 2660-2667.

Adhikary, G., Kline, D., Yuan, G., și colab. (2001). Reglarea genelor în timpul hipoxiei intermitente: dovezi pentru implicarea speciilor reactive de oxigen. Adv Exp Med Biol, 499, 297-302.

Samarasinghe, DA, Tapner, M. și Farrell, GC (2000). Rolul stresului oxidativ în leziunile de hipoxie-reoxigenare a celulelor endoteliale sinusoidale hepatice de șobolan de cultură. Hepatologie, 31, 1600-1605.

Prabhakar, NR (2001). Consecințele fiziologice și genomice ale hipoxiei intermitente. Revizuire invitată: detectarea oxigenului în timpul hipoxiei intermitente: mecanisme celulare și moleculare. J Appl Physiol, 90, 1986-1994.

Ichikawa, H., Flores, S., Kvietys, PR, et al. (1997). Mecanismele moleculare ale aderenței neutrofilelor induse de anoxie/reoxigenare la celulele endoteliale cultivate. Circ Res, 81, 922-931.

Gonzalez, NC și Wood, JG (2001). Interacțiunile leucocite-endoteliale în hipoxia mediului. Adv Exp Med Biol, 502, 39-60.

Biegelsen, ES, & Loscalzo, J. (1999). Funcția endotelială și ateroscleroza. Coron Artery Dis, 10, 241.

Britten, MB, Zeiher, AM și Schachinger, V. (1999). Importanța clinică a disfuncției vasodilatatoare endoteliale coronariene și opțiunile terapeutice. J Intern Med, 245, 315-327.

Mombouli, JV și Vanhoutte, PM (1999). Disfuncția endotelială: de la fiziologie la terapie. J Mol Cell Cardiol, 31, 61-74.

Faller, DV (1999). Răspunsurile celulelor endoteliale la stresul hipoxic. Clin Exp Pharmacol Physiol, 26, 74-84.

Aoki, M., Nata, T., Morishita, R., et al. (2001). Apoptoza endotelială indusă de stresul oxidativ prin activarea NF-kB. Efectul antiapoptotic al agenților antioxidanti asupra celulelor endoteliale. Hipertensiune arterială, 38, 48-55.

Shirakami, G., Nakao, K., Saito, Y., et al. (1991). Hipoxia alveolară pulmonară acută crește nivelurile de endotelină-1 pulmonară și plasmatică la șobolanii conștienți. Life Sci, 48, 969-976.

Young, T., Nieto, J., Javaheri, S. Hipertensiunea sistemică și pulmonară în apneea obstructivă în somn. În MG, Kryger T, Roth MC, Dement (eds.), Principles and practice of sleep medicine, ed 5, Philadelphia, în presă, WB Saunders.

Nakao, K., Ohgushi, M., Yoshimura, M., et al. (1997). Hiperventilația ca test specific pentru diagnosticul spasmului arterei coronare. Am J Cardiol, 80, 545-549.

Javaheri, S. și Corbett, WS (1998). Asocierea PaCO2 scazuta cu apneea centrala in somn si aritmii ventriculare la pacientii ambulatori cu insuficienta cardiaca stabila. Ann Intern Med, 128, 204-207.

Buda, AJ, Pinsky, MR, Ingels, NB, Jr., et al. (1979). Efectul presiunii intratoracice asupra performanței ventriculului stâng. N Engl J Med, 301, 453-459.

Fessler, HE, Brower, RG, Wise, RA și colab. (1988). Mecanism de reducere a postsarcinii VS prin presiunea pleurală pozitivă sistolică și diastolică. J Appl Physiol, 65, 1244-1250.

Virolainen, J., Ventila, M., Turto, H., et al. (1995). Efectul presiunii intratoracice negative asupra dinamicii și relaxării presiunii ventriculare stângi. JAppl Physiol, 79, 455-460.

Brinker, JA, Weiss, JL, Lappe, DL, et al. (1980). Deplasarea septului spre stânga în timpul încărcării ventriculare drepte la om. Circulation, 61, 626-632.

Fletcher, EC, Proctor, M., Yu, J., și colab. (1999). Edemul pulmonar se dezvoltă după apnee obstructivă recurentă. Am J Respir Crit Care Med, 160, 1688-1696.

Van de Borne, P., Oren, R., Abouassaly, C., et al. (1998). Efectul respirației Cheyne-Stokes asupra activității nervoase simpatice musculare în insuficiența cardiacă congestivă severă secundară cardiomiopatiei dilatate ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 81, 432-436.

Shimizu, T., Takahashi, Y., Kogawa, S., şi colab. (1997). Activitatea nervului simpatic muscular în timpul apneei centrale, mixte și obstructive: există diferențe? Psihiatrie Clin Neurosci, 51, 397-404.

Naughton, MT, Benard, DC, Liu, PP și colab. (1995). Efectele CPAP nazală asupra activității simpatice la pacienții cu insuficiență cardiacă și apnee centrală în somn. Am J Respir Crit Care Med, 152, 473-479.

Somers, VK, Dyken, ME, Clary, MP și colab. (1995). Mecanisme neuronale simpatice în apneea obstructivă de somn. J Clin Invest, 96, 1897-1904.

Fletcher, EC, Miller, J., Schaaf, JW, și colab. (1987). Catecolamine urinare înainte și după traheostomie la pacienții cu apnee obstructivă în somn și hipertensiune arterială. Somn, 10, 35-44.

Waravdekar, NV, Sinoway, LI, Zwillich, CW, et al. (1996). Influența tratamentului asupra activității nervoase simpatice musculare în apneea în somn. Am J Respir Crit Care Med, 153, 1333-1338.

Narkiewicz, K., Kato, M., Phillips, BG, et al. (1999). Presiunea pozitivă continuă nocturnă a căilor respiratorii scade traficul simpatic în timpul zilei în apneea obstructivă de somn. Circulation, 100, 2332-2335.

Pepperell, J., Maskell, NA, Jones, DR, et al. (2003). Un studiu randomizat controlat de ventilație adaptivă pentru respirația Cheyne-Stokes în insuficiența cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 168, 1109-1114.

Staniforth, AD, Kinneart, WJM, Hetmanski, DJ și colab. (1998). Efectul oxigenului asupra calității somnului, funcției cognitive și activității simpatice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și respirație Cheyne-Stokes. Eur Heart J, 19, 922-928.

Fletcher, EC, Lesske, J., Behm, R., et al. (1992). Chemoreceptori carotidieni, tensiune arterială sistemică și hipoxie episodică cronică care imită apneea în somn. J Appl Physiol, 72, 1978-1984.

Morgan, BJ, Crabtree, DC, Palta, M., et al. (1995). Hipoxia și hipercapnia combinate evocă activarea simpatică de lungă durată la om. J Appl Physiol, 79, 205-213.

Rose, CE, Jr., Althaus, JA, Kaiser, DL, et al. (1983). Hipoxemie acută și hipercapnie: creșterea catecolaminelor plasmatice la câinii conștienți. Am J Physiol, 245 H924-H929.

Hardy, JC, GrayWhisler, KS, și colab. (1994). Răspunsurile simpatice și ale tensiunii arteriale la apneea voluntară sunt sporite de hipoxemie. J Appl Physiol, 77, 2360-2365.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., și colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Communal, C., Singh, K., Pimental, DR, et al. (1998). Noradrenalina stimulează apoptoza la miocitele ventriculare de șobolan adulți prin activarea căii p-adrenergice. Circulation, 98, 1329-1334.

He, J., Kryger, MH, Zorick, FJ, et al. (1988). Mortalitatea și indicele de apnee în apneea obstructivă în somn: experiența la 385 de pacienți de sex masculin. Piept, 94, 531-538.

Partinen, M., Jamieson, A., & Guilleminault, C. (1988). Rezultat pe termen lung pentru pacienții cu sindrom de apnee obstructivă în somn: mortalitate. Piept, 94, 1200-1204.

Partinen, M., & Guilleminault, C. (1990). Somnolență diurnă și morbiditate vasculară la șapte ani de urmărire la pacienții cu apnee obstructivă în somn. Piept, 97, 27-32.

Peker, Y., Hedner, J., Norum, J., și colab. (2002). Incidenta crescuta a bolilor cardiovasculare la barbatii de varsta mijlocie cu apnee obstructiva in somn. Am J Respir Crit Care Med, 166, 159-165.

Peker, Y., Hedner, J., Kraiczi, H., și colab. (2000). Indicele tulburărilor respiratorii: un predictor independent al mortalității în boala coronariană. Am J Respir Crit Care Med, 162, 81-86.

Mooe, T., Franklin, KA, Holmstrom, K., et al. (2001). Tulburări de respirație în somn și boala coronariană: prognostic pe termen lung. Am J Respir Crit Care Med, 164, 1910-1913.

Young, T., Finn, L., Peppard, P., et al. (2008). Tulburări de respirație în somn și mortalitate: urmărirea de optsprezece ani a cohortei Wisconsin Sleep Cohort. Sleep, 31, 1071-1078.

Marshall, NS, Wong, KK, Liu, PY și colab. (2008). Apneea în somn ca factor de risc independent pentru mortalitatea de orice cauză: Studiul de sănătate Busselton. Sleep, 31, 1079-1085.

131a. Bliwise, DL, Bliwise, NG, Partinen, M., et al. (1988). Apneea în somn și mortalitatea într-o cohortă de vârstă. Am J Public Health, 78, 544-547.

Ancoli-Israel, S., Klauber, MR, Kripke, DF, et al. (1989). Apneea în somn la femeile dintr-un azil de bătrâni. Risc crescut de mortalitate. Piept, 96, 1054-1058.

Mant, A., King, M., Saunders, NA, et al. (1995). Urmărirea de patru ani a mortalităţii și a tulburărilor respiratorii legate de somn la vârstnicii fără demente. Sleep, 18, 433-438.

Ancoli-Israel, S., Kripke, DF, Klauber, MR, et al. (1996). Morbiditatea, mortalitatea și respirația tulburată de somn la vârstnicii umflați în comunitate. Sleep, 19, 277-282.

Lavie, P., Lavie, L., & Herer, P. (2005). Mortalitatea de orice cauză la bărbații cu sindrom de apnee în somn; scăderea ratei mortalității odată cu vârsta. Eur Respir J, 25, 514.

Marin, JM, Carrizo, SJ, Vicente, E., & Agusti, AG (2005). Rezultate cardiovasculare pe termen lung la bărbații cu apnee-hipopnee obstructivă în somn cu sau fără tratament cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii: un studiu observațional. Lancet, 365, 1046.

YaggiConcato, HK, Kernan, WN, et al. (2005). Apneea obstructivă în somn ca factor de risc pentru accident vascular cerebral și deces. N Engl J Med, 353, 2034-2041.

Buchner, NJ, Sanner, BM, Borgel, J., și colab. (2007). Tratamentul continuu cu presiune pozitivă a căilor respiratorii al apneei obstructive de somn ușoare până la moderate reduce riscul cardiovascular. Am J Respir Crit Care Med, 176, 1274-1280.

Gami, AS, Howard, DE, Olson, EJ, et al. (2005). Model zi-noapte de moarte subită în apneea obstructivă de somn. N Engl J Med, 352, 1206-1214.

Punjabi, MN, Caffo, BS, Goodwin, JL și colab. (2009). Respirația și mortalitatea tulburărilor de somn: un studiu de cohortă prospectiv. PLoS Med, 8, 1-9.

Sahlin, C., Sandberg, O., Gustafson, Y., et al. (2008). Apneea obstructivă în somn este un factor de risc de deces la pacienții cu AVC. Arch Intern Med, 168, 297-301.

Doherty, LS, Kiely, JL, Swan, V., și colab. (2005). Efectele pe termen lung ale terapiei cu presiune pozitivă nazală continuă asupra rezultatelor cardiovasculare în sindromul de apnee în somn. Piept, 127, 2076-2084.

Campos-Rodriguez, F., Pena-Gritnan, N., Reyes-Nunez, N., et al. (2005). Mortalitatea la pacienții cu apnee-hipopnee obstructivă în somn tratați cu presiune pozitivă a căilor respiratorii. Cufăr, 128, 624-633.

Kasai, T., Narui, K., Dohi, T., et al. (2008). Prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă și apnee obstructivă în somn tratați cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. Cufăr, 133, 690-696.

Findley, LJ, Zwillich, CW, Ancoli-Israel, S., și colab. (1985). Respirația Cheyne-Stokes în timpul somnului la pacienții cu insuficiență cardiacă ventriculară stângă. South Med J, 78, 11-15.

Hanly, P., & Zuberi-Khkhar, N. (1996). Creșterea mortalității asociate cu respirația Cheyne-Stokes la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 153, 272-276.

Sin, DD, Logan, AG, Fitzgerald, FS și colab. (2000). Efectele presiunii pozitive continue asupra căilor respiratorii asupra rezultatelor cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă cu și fără respirație Cheyne-Stokes. Circulation, 102, 61-66.

Leite, JJ, Mansur, AJ, de Freitas, HFG, et al. (2003). Respirația periodică în timpul efortului incremental prezice mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică evaluați pentru transplant cardiac. J Am Coll Cardiol, 41, 2175-2181.

Brack, T., Thuer, I., Clarenbach, CF, et al. (2007). Respirația Cheyne-Stokes în timpul zilei la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă congestivă severă este asociată cu o mortalitate crescută. Cufăr, 132, 1463-1471.

Corra, U., Pistono, M., Mezzani, A., et al. (2006). Somn și respirație periodică cu efort. Tiraj, 113, 44-50.

La Rovere, MT, Pinna, GD, Maestri, R., et al. (2007). Relevanța clinică a tulburărilor respiratorii pe termen scurt în timpul zilei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 9, 949-954.

Arzt, M., Floras, JS, Logan, AG, et al. (2007). Suprimarea apneei centrale de somn prin presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii și supraviețuirea fără transplant în insuficiența cardiacă. O analiză post-hoc a studiului Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnee and Heart Failure Trial (CANPAP). Circulation, 115, 3173-3180.

Javaheri, S., Shukla, R., Zeigler, H., şi colab. (2007). Apneea centrală în somn, disfuncția ventriculului drept și tensiunea arterială diastolică scăzută sunt predictori ai mortalității în insuficiența cardiacă sistolice. J Am Coll Cardiol, 49, 2028-2034.

Ancoli-Israel, S., DuHamel, ER, Stepnnowsky, C., și colab. (2003). Relația dintre insuficiența cardiacă congestivă, apneea în somn și mortalitatea la bărbații în vârstă. Cufăr, 124, 1400-1405.

Andreas, S., Hagenah, G., Moller, C., et al. (1996). Respirația Cheyne-Stokes și prognosticul în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 78, 1260-1264.

Roebuck, T., Solin, P., Kaye, DM, et al. (2004). Creșterea mortalității pe termen lung în insuficiența cardiacă din cauza apneei în somn nu este încă demonstrată. Eur Respir J, 23, 735-740.

Pepperell, JC, Ramdassingh-Dow, S., Crosthwaite, N., et al. (2002). Tensiunea arterială ambulatorie după presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii nazale terapeutice și subterapeutice pentru apneea obstructivă în somn: un studiu paralel randomizat. Lancet, 359, 204.

Becker, H. și Javaheri, S. (2007). Hipertensiunea arterială sistemică și pulmonară în apneea obstructivă de somn. Sleep Med Clin, 2, 549-557.

Hanly, P., Zuberi, N., & Gray, R. (1993). Patogenia respirației Cheyne-Stokes la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Relația cu Pco2 arterial. Cufăr, 104, 10791084.

Naughton, M., Bernard, D., Tam, A., et al. (1993). Rolul hiperventilației în patogeneza apneei centrale de somn la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Am Rev Respir Dis, 148, 330-338.

Javaheri, S. (2000). Apnee centrală în somn și insuficiență cardiacă. Tiraj, 342, 293.

Blackshear, JL, Kaplan, J., Thompson, RC, et al. (1995). Dispneea nocturnă și fibrilația atrială prezic respirațiile Cheyne-Stokes la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Arch Intern Med, 155, 1297.

Davis, SW, John, LM, Wedzicha, JA, et al. (1991). Studii peste noapte în insuficiența cardiacă stângă cronică severă: aritmii și desaturarea oxigenului. Br Heart J, 65, 77.

Cripps, T., Rocker, G. și Strading, J. (1992). Hipoxie și aritmii nocturne la pacienții cu funcția ventriculară stângă afectată. Br Heart J, 68, 382.

Garrigue, S., Pepin, JL, Defaye, P., et al. (2007). Prevalența ridicată a sindromului de apnee în somn la pacienții cu stimulare pe termen lung: Studiul polisomnografic european multicentric. Circulaţie, 115, 1703-1709.

Roizenblatt, S., Guilleminault, C., Poyares, D., et al. (2006). Un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, încrucișat al sildenafilului în apneea obstructivă de somn. Arch Intern Med, 166, 1763-1767.

Calle, EE, Thun, MJ, Petrelli, JM, et al. (1999). Indicele de masă corporală și mortalitatea într-o cohortă prospectivă de adulți din SUA. N Engl J Med, 341, 1097.

Javaheri, S. (2000). Efectele presiunii pozitive continue a căilor respiratorii asupra apneei de somn și a iritabilității ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tiraj, 101, 392-397.

Kaneko, Y., Floras, JS, Usui, K., et al. (2003). Efectele cardiovasculare ale presiunii pozitive continue a căilor respiratorii la pacienții cu insuficiență cardiacă și apnee obstructivă în somn. N Engl J Med, 248, 1233-1241.

Mansfield, DR, Gollogly, C. și Kaye, DM (2004). Traseul controlat al presiunii pozitive continue a căilor respiratorii în apneea obstructivă în somn și insuficiența cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 169, 361-366.

Egea, CJ, Aizpuru, F., Pinto, JA, et al. (2008). Funcția cardiacă după terapia CPAP 493 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și apnee în somn: un studiu multicentric. Sleep Med, 660-666.

Smith, LA, Vennelle, M., Gardner, RS, și colab. (2007). Terapia cu presiune pozitivă continuă cu autotitrare a căilor respiratorii la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și apnee obstructivă în somn: un studiu randomizat controlat cu placebo. Eur Heart J, 28, 1221-1227.

Javaheri, S. (2007). Tratamentul apneei obstructive și centrale de somn în insuficiența cardiacă: opțiuni practice. Eur Respir Rev, 16, 183-188.

Javaheri, S. Insuficiență cardiacă. În M. G, Kryger, T. Roth & MC Dement (eds.), Principles and 32 practice of sleep medicine, ed 5, Philadelphia, în presă, WB Saunders.

De Backer, W. și Javaheri, S. (2007). Tratamentul apneei de somn în insuficiența cardiacă. Sleep Med Clin, 2, 631-638.

Arendt, J., Bojkowsxki, C., Franey, C., și colab. (1985). Imunotestarea sulfatului de 6-hidroximelatonin în plasma și urină umană: abolirea ritmului urinar de 24 de ore cu atenolol. J Clin Endocrinol Metab, 60, 1166-1173.

Stoschitzky, K., Sakotnik, A., Lercher, P., și colab. (1999). Influența beta-blocantelor asupra eliberării melatoninei. Eur J Clin Pharmacol, 55, 111-115.

Sinha, AM, Skobel, EC, Breithardt, OA, et al. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă îmbunătățește apneea centrală de somn și respirația Cheyne-Stokes la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 44, 68-71.

Gabor, JY, Newman, DA, Barnard-Roberts, V., et al. (2005). Îmbunătățirea respirației Cheyne-Stokes în urma terapiei de resincronizare cardiacă. Eur Respir J, 26, 95-100.

Oldenburg, O., Faber, L., Vogt, J., et al. (2007). Influența terapiei de resincronizare cardiacă asupra diferitelor tipuri de respirație tulburată de somn. Eur J Heart Fail, 9, 820-826.

Kara, T., Novak, M., Nykodym, J., și colab. (2008). Efectele pe termen scurt ale terapiei de resincronizare cardiacă asupra respirației tulburări de somn la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică. Piept, 134, 87-93.

Collop, NA (1993). Ventilația Cheyne-Stokes se transformă în apnee obstructivă în somn după transplantul de inimă. Cufăr, 104, 1288-1289.

Klink, ME, Sethi, GK, Copeland, JG, et al. (1993). Apneea obstructivă în somn la pacienții cu transplant de inimă. Un raport de cinci cazuri. Piept, 104, 1090-1092.

Madden, BP, Shenoy, V., Dalrymple-Hay, M., și colab. (1997). Absența răspunsului bradicardic la apnee și hipoxie la pacientii cu transplant de inimă cu apnee obstructivă în somn. J Heart Lung Transplant, 16, 394-397.

Javaheri, S., Abraham, W., Brown, C., și colab. (2004). Prevalența apneei obstructive în somn și mișcările periodice ale membrelor la 45 de subiecți cu transplant de inimă. Eur Heart J, 25, 260-266.

Pembrey, MS (1908). Observații asupra respirației Cheyne-Stokes. J Pathol Bacteriol,

12, 259-266.

Hanly, PF, Millar, TW, Steljes, DG și colab. (1989). Efectul oxigenului asupra respirației și somnului la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Ann Intern Med, 111, 777-782.

Javaheri, S., Ahmed, M., Parker, TJ, et al. (1999). Efectele O2 nazal asupra tulburărilor respiratorii legate de somn la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă stabilă. Sleep, 22, 1101 -1106.

Franklin, KA, Eriksson, P., Sahlin, et al. (1997). Inversarea apneei centrale de somn cu oxigen. Cufăr, 111, 163-169.

Andreas, S., Clemens, C., Sandholzer, H., și colab. (1996). Îmbunătățirea capacității de efort cu tratamentul respirației Cheyne-Stokes la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 27, 1486-1490.

Staniforth, AD, Kinnear, WJ, Starling, R., et al. (1998). Efectul oxigenului asupra calității somnului, funcției cognitive și activității simpatice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și respirație Cheyne-Stokes. Eur Heart J, 19, 922-928.

Sasayama, S., Izumi, T., Seino, Y., et al. (2006). Efectele oxigenoterapiei nocturne asupra măsurilor de rezultat la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și respirație Cheyne-Stokes. Circ J, 70, 1-7.

Sasayama, S., Izumi, T., Matsuzaki, M., et al. (2009). Îmbunătățirea calității vieții cu oxigenoterapie nocturnă la pacienții cu insuficiență cardiacă cu apnee centrală în somn. Circ J, 73, 1255-1262.

Toyama, T., Seki, R., Kasama, S., și colab. (2009). Eficacitatea oxigenoterapiei la domiciliu nocturn pentru îmbunătățirea capacității de efort, a funcției cardiace și a activității nervoase simpatice cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și apnee centrală în somn. Circ J, 73, 299-304.

Sasayama, S., Izumi, T., Matsuzaki, M. (2009). Îmbunătățirea calității vieții cu oxigenoterapie nocturnă la pacienții cu insuficiență cardiacă cu apnee centrală în somn. Circ J, 73: 1255-1262.

Javaheri, S. (2003). Visul lui Pembrey: a sosit timpul pentru o încercare pe termen lung a oxigenului nazal suplimentar nocturn pentru a trata apneea centrală de somn în insuficiența cardiacă congestivă. Cufăr, 123, 322-325.

Naughton, MT, Liu, PP, Benard, DC și colab. (1995). Tratamentul insuficienței cardiace congestive și al respirației Cheyne-Stokes în timpul somnului prin presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. Am J Respir Crit Care Med, 151, 92-97.

Guilleminault, C., Clerk, A., Labanowski, M., et al. (1993). Insuficiență cardiacă și benzodiazepine. Sleep, 16, 524-528.

Buckle, P., Millar, T., & Kryger, M. (1992). Efectele CPAP nazală pe termen scurt asupra respirației Cheyne-Stokes în insuficiența cardiacă congestivă. Piept, 102, 31-35.

Davies, RJO, Harrington, KJ, Omerod, JM, et al. (1993). Presiunea nazală continuă pozitivă a căilor respiratorii în insuficiența cardiacă cronică cu tulburări de respirație în somn. Am Rev Respir Dis, 147, 630-634.

Keily, JL, Deegan, P., Buckley, A., și colab. (1998). Eficacitatea terapiei nazale cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii în insuficiența cardiacă cronică. Importanța ritmului cardiac subiacent. Thorax, 53, 956-962.

Bradley, T., Logan, A., Kimoff, J., și colab. (2006). Presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii pentru apneea centrală în somn și insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 353, 2025-2033.

Kohnlein, T., Welte, T., Tan, LB, și colab. (2002). Ventilație asistată pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu respirație Cheyne-Stokes. Eur Respir J, 20, 934-941.

Kasai, T., Narui, K., Dohi, T., et al. (2008). Eficacitatea presiunii pozitive a căilor respiratorii bi-nivel nazale la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cu respirație Cheyne-Stokes și apnee centrală. Circ J, 72, 1100-1105.

Javaheri, S. (2006). CPAP nu trebuie utilizat pentru apneea centrală de somn la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Clin Sleep Med, 2, 399-402.

Teschler, H., Dohring, J., Wang, YM, și colab. (2001). Servoventilație cu suport de presiune adaptivă. Am J Respir Crit Care Med, 164, 614-619.

Pepperell, J., Maskell, NA, Jones, DR, et al. (2003). un studiu randomizat controlat de ventilație adaptivă pentru respirația Cheyne-Stokes în insuficiența cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 168, 1109-1114.

Philippe, C., Stoica-Herman, M., Drouot, X., et al. (2006). Conformitatea și eficacitatea servoventilației adaptive față de presiunea pozitivă continuă a căilor respiratorii în tratamentul respirației Cheyne-Stokes în insuficiența cardiacă pe o perioadă de șase luni. Heart, 92, 337-342.

Szollosi, I., O'Driscoll, DM, Dayer, MJ, et al. (2006). Servo-ventilație adaptivă și spațiu mort: efecte asupra apneei centrale în somn. J Sleep Res, 15, 199-205.

Kasai, T., Narui, K., Dohi, T., et al. (2006). Prima experiență de utilizare a noului dispozitiv de servoventilație adaptiv pentru respirația Cheyne-Stokes cu apnee centrală în somn în rândul pacienților japonezi cu insuficiență cardiacă congestivă. Circ J, 70, 1148-1154.

Fietze, I., Blau, A., Glos, M., et al. (2008). Ventilație cu presiune pozitivă pe două niveluri și servoventilație adaptivă la pacienții cu insuficiență cardiacă și respirație Cheyne-Stokes. Sleep Med, 9, 652-659.

Oldenburg, O., Schmidt, A., Lamp, B., și colab. (2008). Servoventilația adaptivă a îmbunătățit funcția cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și respirație Cheyne-Stokes. Eur J Heart Fail, 10, 581-586.

Arzt, M., Wensel, R., Montalvan, S., et al. (2008). Efectele suportului dinamic al presiunii pozitive a căilor respiratorii binivel asupra apneei centrale de somn la bărbații cu insuficiență cardiacă. Piept, 134, 61-66.

Randerath, W., Galetke, W., Stieglitz, S., et al. (2008). Servoventilația adaptivă la pacienții cu apnee/hipopnee obstructivă în somn coexistentă și respirație Cheyne-Stokes. Sleep Med, 9, 823-830.

Banno, K., Okamura, K. și Kryger, M. (2006). Servoventilația adaptivă la pacienții cu respirație Cheyne-Stokes idiopatică. J Clin Sleep Med, 2, 181-186.

Javaheri, S., Malik, A., Smith, J., și colab. (2008). Servoventilația de susținere a presiunii adaptive: un tratament nou pentru apneea în somn asociată cu utilizarea opioidelor. J Clin Sleep Med, 4, 305-310.

White, DP, Zwillich, CW, Pickett, CK și colab. (1982). Apneea centrală în somn. Arch Intern Med, 142, 1816-1819.

DeBacker, WA, Verbraecken, J., Willeman, M., et al. (1995). Indicele de apnee centrală scade după tratamentul prelungit cu acetazolamidă. Am J Respir Crit Care Med, 151, 87-91.

Javaheri, S. (2006). Acetazolamida îmbunătățește apneea centrală de somn în insuficiența cardiacă: un studiu prospectiv dublu-orb. Am J Respir Crit Care Med, 173, 234-237.

Dowell, AR, Heyman, A., Sicker, HO și colab. (1965). Efectul aminofilinei asupra sensibilității centrului respirator în respirația Cheyne-Stokes și în emfizemul pulmonar. N Engl J Med, 273, 1447-1453.

Javaheri, S., Parker, TJ, Wexler, L., et al. (1996). Efectul teofilinei asupra respirației tulburări de somn în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 335, 562.

Javaheri, S., Evers, JAM și Teppama, LJ (1989). Creșterea ventilației cauzată de aminofilină în absența modificărilor pH-ului lichidului extracelular medular ventral și a tensiunii de dioxid de carbon. Torax, 44, 121-125.

Javaheri, S., & Guerra, L. (1990). Funcția pulmonară, răspunsurile ventilatorii hipoxice și hipercapnice și puterea mușchilor respiratori la subiecții normali care iau teofilină pe cale orală. Thorax, 45, 743-747.

Biberdorf, DJ, Steens, R., Millar, TW, et al. (1993). Benzodiazepine în insuficiența cardiacă congestivă: efectele temazepamului asupra excitabilității și respirației Cheyne-Stokes. Sleep, 16, 529-538.

Steens, RD, Millar, TW, Xiaoling, S., și colab. (1994). Efectul 3% CO2 asupra respirației Cheyne-Stokes în insuficiența cardiacă congestivă. Somn, 17, 61-68.

Andreas, S., Weidel, K., Hagenah, G., și colab. (1998). Tratamentul respirației Cheyne-Stokes cu oxigen nazal și dioxid de carbon. Eur Respir J, 12, 414-419.

Khayat, RN, Xie, A., Patel, AK, și colab. (2003). Efectele cardiorespiratorii ale spațiului mort adăugat la pacienții cu insuficiență cardiacă și apnee centrală în somn. Cufăr, 123, 1551-1560.

Lorenzo-Filho, G., Rankin, F., Bies, I., et al. (1999). Efectele dioxidului de carbon inhalat și ale oxigenului asupra respirației Cheyne-Stokes la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am J Respir Crit Care Med, 159, 1490-1498.

Szollosi I, Jones M, Morrel, MJ, et al. (2004). Efectul inhalării de CO2 asupra apneei centrale în somn și a excitațiilor din somn. Respirație, 71, 493-498.

CAPITOLUL 33

Insuficiența cardiacă în țările în curs de dezvoltare

Gustavo F. Mendez Machado

În tranziția epidemiologică, nevoile umane de bază de apă, hrană, adăpost și îngrijire medicală sunt satisfăcute cu o reducere ulterioară a poverii bolilor infecțioase, parazitare, nutriționale și perinatale, până la punctul în care speranța de viață crește peste 50 până la 55 de ani. unul dominat de bolile cronice.2

În prezent, BCV reprezintă aproximativ 25% din toate decesele la nivel mondial; ca o povară pentru sănătate în țările dezvoltate, reprezintă aproape 50% din toate decesele (vezi și capitolul 22).3 Epidemia de BCV în țările dezvoltate a scăzut din 1980: mortalitatea legată de BCV a scăzut cu aproape 50% în Australia, Canada, Franța, Anglia, Japonia și Statele

Unite. rezultat al (1) tranziției epidemiologice, (2) apariției rapide a factorilor tradiționali de risc cardiovascular (fumatul și obezitatea), (3) ratelor rapide de îmbătrânire a populației și (4) procesului de migrație din zonele rurale.7-8 Aceste informații au încurajat mai mulți cercetători să studieze efectele BCV asupra sănătății în aceste țări.

Într-adevăr, în 1998, 86% dintre anii de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY, care este o combinație de ani de viață pierduți prin moarte prematură și ani trăiți cu dizabilități) legați de BCV au avut loc în țările în curs de dezvoltare, iar doar în 1999, BCV au contribuit la o treime din decesele globale, 78% în țările cu boli cardiace scăzute și mijlocii. sunt amenințări mult mai urgente la adresa sănătății globale în țările în curs de dezvoltare; BCV la persoanele mai tinere (cu vârste cuprinse între 35 și 64 de ani) reprezintă aproape 40% din toate decesele cauzate de boli de inimă. Aceste analize au încurajat mai multe instituții și organizații din întreaga lume să stabilească strategii de politică de sănătate pentru a aborda problema BCV în țările în curs de dezvoltare: evaluarea intervențiilor cost-eficacitate, evaluarea riscurilor populației, strategii bazate pe populație și controlul tutunului. Accentul se pune întotdeauna pe prevenirea primară.10-12

Din 1990, insuficiența cardiacă a apărut ca o problemă majoră de sănătate în țările dezvoltate, impunând o povară crescândă asupra sistemelor lor de îngrijire a sănătății.13-15 Această povară este reflectată de o creștere a numărului de spitalizări în aproape toate țările dezvoltate din Europa și America de Nord.16 În prezent, insuficiența cardiacă este principala cauză de internare în spital cu o problemă medicală în Statele Unite. Numai în Statele Unite, aproximativ 5 milioane de pacienți au insuficiență cardiacă și peste 550.000 de pacienți primesc diagnostice de insuficiență cardiacă pentru prima dată în fiecare an. Insuficiența cardiacă este principalul motiv pentru 12 până la 15 milioane de vizite la cabinet și 6,5 milioane de zile de spitalizare în fiecare an. Numărul de decese cauzate de insuficiență cardiacă a crescut constant, în ciuda progreselor în tratament, parțial pentru că numărul de pacienți cu insuficiență cardiacă a crescut ca urmare a unui tratament mai bun al bolii cardiace ischemice și al infarctului miocardic. Estimările incidenței brute a insuficienței cardiace în populația generală din țările dezvoltate variază de la 1 la 5 cazuri la 1000 pe an, cu o prevalență brută variind de la 3 la 20 la 1000.14 Boala coronariană este cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace, urmată de hipertensiunea arterială, care coexistă frecvent cu boala coronariană18.

Cele mai multe dintre datele publicate despre caracteristicile populației ale insuficienței cardiace se bazează pe munca în populațiile albe din țările dezvoltate, dar unele date sunt disponibile din țările în curs de dezvoltare. Este posibil ca insuficiența cardiacă să aibă un efect mai mare asupra sistemelor de sănătate din acele țări, având în vedere

496 dimpotrivă, unde până la 50% din cazuri au raportat semne histologice manifeste de miocardită, nu s-au găsit dovezi serologice de infecție anterioară sau recentă cu coxsackievirus B sau alte infecții virale.23 În general, se pare că în populația africană, principala combinație de factori genetici și de mediu este prezentă pentru a produce dezvoltarea CH 33 a fibrodomiopatiei dilatate și a cardiomiopatiei dilatate.

În 1966, Parry,23a din Addis Abeba, Etiopia, a descris principalele cauze ale insuficienței cardiace la tinerii africani pe baza simptomelor clinice și a studiilor de autopsie. El a declarat că cele mai frecvente două cauze ale insuficienței cardiace la tinerii adulți africani au fost „cardiomiopatia africană” (cardiomiopatie dilatată) sau stenoza mitrală rezultată din bolile de inimă reumatismale. Alte cauze ale cardiomiopatiei au fost descrise în diferite regiuni geografice din Africa: de exemplu, fibroza endomiocardică ventriculară stângă a fost frecventă în Uganda (în special într-un grup etnic ruandez-burund), Zair, Ghana și Coasta de Vest a Africii, dar mai puțin frecventă în Kenya și Tanzania. Au fost menționate și anevrismul ventriculului stâng, dar nu au fost precizate frecvențe exacte.

Într-o serie de spitale de 315 pacienți internați la Spitalul Katsina din partea de nord a Nigeriei cu diagnostic de insuficiență cardiacă, 7% din totalul internărilor au fost medicale și pediatrice.26 Cauza a fost determinată prin evaluare clinică și fără ecocardiografie sau angiografie coronariană. La aproape jumătate dintre pacienți, diagnosticul a fost cardiomiopatie, cu model congestiv în 60% din cazuri. Cardiomiopatia peripartum a fost diagnosticul principal la femei, care a reprezentat 29% din toate cazurile de insuficiență cardiacă la femei și 16% din toate cazurile la toate pacienții. Toate cazurile au avut loc la femei Hausa care locuiau în partea de nord a Nigeriei. În schimb, în partea de sud a Nigeriei, insuficiența cardiacă rezultată din cardiomiopatia peripartum a fost rară (2% din cazuri); hipertensiunea arterială a reprezentat 35% din cazuri, iar fibroza endomiocardică, 17% din cazuri.

Recent, Stewart și asociații și-au publicat concluziile în Heart of Soweto Study27, în care toți cei 1960 de pacienți internați la Spitalul Chris Hani Baragwanath din localitatea Soweto cu diagnosticul de insuficiență cardiacă au fost supuși ecocardiografiei diagnostice. Cauza probabilă a fost stabilită de doi cardiologi independenți. Pacienții cu insuficiență cardiacă aveau o vârstă medie de 55 de ani și erau predominant femei (57%) și africani de culoare (88%). Cele mai frecvente diagnostice au fost insuficiența cardiacă hipertensivă (33%), cardiomiopatia dilatativă idiopatică (28%) și insuficiența cardiacă dreaptă (27%); cardiomiopatia ischemică a fost diagnosticată mult mai rar (12%). Într-un alt studiu de la Spitalul Uniben din Benin City, insuficiența cardiacă hipertensivă a fost, de asemenea, cauza principală la 55 de pacienți internați cu diagnosticul de insuficiență cardiacă.28

În zonele în curs de dezvoltare ale lumii, se estimează că febra reumatică acută și boala reumatică a inimii afectează aproape 20 de milioane de oameni și sunt principalele cauze de deces cardiovascular în primele cinci decenii de viață.29 Boala de inimă reumatică reprezintă 10% din toți pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă în Nigeria. Kenya. Insuficiența cardiacă congestivă a reprezentat 3% din toate internările medicale. Principala cauză a insuficienței cardiace a fost boala cardiacă reumatică (32%); aceasta, cardiomiopatia dilatată (25%) și cardiopatia hipertensivă (17%) au constituit majoritatea cauzelor de internare pentru insuficiență cardiacă. Incidența bolilor de inimă reumatismale este cunoscută a fi foarte mare în Africa; estimările variază de la mai puțin de 1 până la mai mult de 15 la 1000 pe an, reprezentând 30% din toate internările în spitale pentru BCV în Africa.20,30

În 2008, Kengne și asociații31 au stabilit că, chiar și în Africa sub-sahariană, insuficiența cardiacă reprezintă mai mult de 30% din totalul internărilor în spitale în unitățile cardiace specializate și că, în această populație, aproximativ 11% din toți pacienții cu insuficiență cardiacă aveau diabet de tip 2. Ca urmare a creşterii prevalenţei diabetului, această boală a apărut ca o afecțiune sau o cauză comorbidă majoră.

AMERICA CENTRALA SI DE SUD

Din 1970, țările din America Centrală și de Sud au suferit schimbări profunde în profilurile demografice, socioculturale și epidemiologice. Prin urmare, este probabil ca decesele secundare bolilor netransmisibile să depășească pentru prima dată decesele cauzate de bolile transmisibile. Schimbarea a fost rapidă: proporția de decese anuale din cauza bolilor cardiovasculare a crescut de la 20% la 27% din 1980.32 CVD este acum principala cauză de deces în 31 din cele 35 de țări din America Centrală și de Sud care raportează statistici privind mortalitatea.32

Registrul național al insuficienței cardiace din Chile33 a raportat 372 de pacienți internați cu diagnostic de insuficiență cardiacă în 14 spitale din toată țara. Vârsta medie a fost de 69 de ani, iar 59% erau bărbați. Cauzele majore au fost hipertensiunea (35%), cardiopatia ischemică (32%), boala valvulară (15%) și cardiomiopatia dilatativă idiopatică (7%). Antecedentele medicale ale pacienților au inclus hipertensiune arterială (69%), diabet zaharat de tip 2 (35%), infarct miocardic (22%) și fibrilație atrială (28%). Fracția de ejecție a fost mai mică de 40% la 69% dintre pacienți. Starea medie în spital a fost de 11 zile, iar rata mortalității în spital a fost de 5%. În analiza pacienților internați în spital cu diagnosticul de insuficiență cardiacă, același registru a raportat că fracția de ejecție conservată a fost definită ca depășind 50%. La aceşti pacienţi, vârsta medie a fost de 66 de ani, iar 73% erau femei. Principalele afecțiuni comorbide au fost hipertensiunea arterială (76%) și fibrilația atrială (62%). Principala limitare a acestui registru este că nu a furnizat informații despre procedura utilizată pentru identificarea principalelor cauze, iar durata spitalizării a variat foarte mult, fără nici un raport de mortalitate prin insuficiență cardiacă.

În Argentina, în 1999, Amarilla și asociații34 au raportat un sondaj pe 751 de pacienți internați cu diagnostic de insuficiență cardiacă în 31 de spitale din întreaga țară. Principalele cauze au fost cardiopatia ischemică (30%), hipertensiunea arterială (21%), boala valvulară (17%), cardiomiopatia dilatativă (14%) și boala Chagas (3%). În 2004, Macin și colegii35 au raportat analiza a 192 de pacienți internați la Institutul de Cardiologie din Corrientes, Argentina, cu diagnosticul de insuficiență cardiacă. Dintre acești pacienți, 73% erau bărbați, iar vârsta medie a fost de 65 de ani. Principalele cauze au fost cardiopatia ischemică (45%), hipertensiunea arterială (26%) și boala cardiacă valvulară (10%). Rata mortalității pe 10 luni a fost de 39%.

În Mexic, autorul și colegii au publicat eficacitatea unei clinici de insuficiență cardiacă în îmbunătățirea calității vieții pacienților cu insuficiență cardiacă într-un spital terțiar din Veracruz, Mexic.36 Principalele cauze au fost cardiopatia ischemică (47%) și cardiomiopatia dilatativă idiopatică (44%). Cauza a fost evaluată de doi cardiologi, iar la toți

pacienții s-a efectuat angiografia coronariană. Rata mortalității la 6 luni a fost de 12% (interval de încredere 95%, 2% până la 22%).

În Brazilia, în 2002, au existat 372.604 internari în spital, cu o rată a mortalității de 7%, ceea ce a reprezentat 3% din totalul internărilor în spital. Dintre acești pacienți, 56% erau bărbați, iar vârsta medie a fost de 60 de ani. Cauzele principale au fost boala cardiacă ischemică (29%), hipertensiunea arterială (21%), boala valvulară cardiacă (15%) și cardiomiopatia asociată bolii Chagas (15%). Rata mortalității în spital a fost de 10%. În 2006, Braga și colegii39 au raportat despre o serie de 356 de pacienți trimiși pentru managementul insuficienței cardiace la Clinica Universității Federale din Bahia,

FIGURA 33-1 Distribuția bolii Chagas în America Centrală și de Sud. (Modificat din Acquatella H: boala Chagas. În Abelmann WH, Braunwald E, editori. Atlas of heart disease. Cardiomyopathies, myocarditis, and pericardial disease, Philadelphia, 1995, Current Medicine, pp 8.1-8.18; și Liu PP, Schultheiss HP. editori boala cardiacă a lui Braunwald, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp 1779.)

Brazilia. Dintre acești pacienți, 53% erau bărbați, iar vârsta medie a fost de 54 de ani. Cauzele principale au fost cardiomiopatia asociată bolii Chagas (48%), hipertensiunea arterială (19%), cardiomiopatia dilatativă idiopatică (11%), cardiomiopatia ischemică (9%) și boala valvulară (3%). În studiile anterioare din Brazilia, 40 de investigatori au raportat cauze precum boala cardiacă ischemică (33%), cardiomiopatia dilatativă (26%), boala valvulară a inimii (22%) și cardiomiopatia legată de boala Chagas (6%). Toți acești investigatori au recunoscut o prevalență ridicată a bolii Chagas în sensul că este o cauză endemică a cardiomiopatiei dilatative în această parte a lumii, cu variații geografice în aceeași țară (Figura 33-1).

Boala Chagas41 este cauzată de un flagelat unicelular (Trypanosoma cruzi) care este transmis de artropode. Boala apare mai ales în America Latină, iar problemele cardiace care rezultă sunt cauza principală a morbidității și mortalității (Figura 33-2). Conform estimărilor, prevalența infestării cu T. cruzi la imigranții din America Latină este de 16 la 1000 în Australia, 9 la 1000 în Canada, 25 la 1000 în Spania și 8 până la 50 la 1000 în Statele Unite. Transmiterea bolii Chagas nu se mai limitează la Americi, deoarece poate fi transmisă prin transfuzii de sânge și transplant de organe. Rata mortalității este mai mare în rândul pacienților cu cardiomiopatie legată de boala Chagas decât în rândul pacienților cu alte tipuri de cardiomiopatie; cele mai frecvente cauze de deces sunt aritmiile fatale, insuficiența cardiacă progresivă și embolia cerebrală. Au fost raportate cazuri de boală Chagas din toată America Latină (Argentina până în Mexic).42-43

ASIA

Din 2000, BCV a devenit principala cauză de deces în multe ţări asiatice, cum ar fi China44, India45, Singapore46 și Turcia47.

Hung și coautorii48 au descris un studiu retrospectiv din 1997, cu o perioadă de urmărire de 1 an, despre epidemiologia insuficienţei cardiace din 11 spitale ale Autorităţii Spitalelor din Hong Kong. Au fost identificaţi toţi pacienţii internaţi cu diagnostic primar de insuficienţă cardiacă. Dintre cazurile de insuficienţă cardiacă, 4589 (74%) au fost noi și 1614 (26%) au fost cazuri vechi. Dintre pacienţi, 56% erau femei, iar vârsta medie a fost de 77 de ani. Acesta este primul studiu din Asia în care au fost raportate incidenţa și prevalenţa insuficienţei cardiace. Incidenţa insuficienţei cardiace a fost de 0,7 la 1000 de locuitori. Incidentele au fost de 20 la 1000 de femei si 14 la 1000 de barbati cu varsta peste 85 de ani; prevalenţa în rândul pacienţilor cu vârsta peste 85 de ani a fost de 30 la 1000 de femei și de 20 la 1000 de bărbaţi, iar rata mortalităţii la 1 an a fost de 32%. Principala limitare a acestui studiu a fost că nu a furnizat informaţii despre cauză sau dacă insuficienţa cardiacă a fost sistolice sau diastolică.

Într-un studiu timpuriu (1999) de la Spitalul Prince of Wales, Hong Kong, Yip și asociaţii49 au arătat că principalele cauze ale insuficienţei cardiace au fost hipertensiunea (50%), boala coronariană (35%), cardiomiopatia dilatativă (10%), diabetul de tip 2 (30%) și boala cardiacă reumatică (12%); la mulţi pacienţi, mai mult de un factor a fost implicat. Dintre pacienţii cu boală coronariană, 69% aveau hipertensiune arterială, iar dintre pacienţii hipertensivi, 48% aveau boală coronariană.

Joshi și colegii50 au publicat o analiză a 125 de pacienţi consecutivi internaţi la Colegiul Medical Guvernamental din Nagpur, India, cu diagnosticul clinic de insuficienţă cardiacă. Cauzele principale au fost boala cardiacă reumatică (52%) și ischemia sau cardiopatia hipertensivă sau ambele (27%). O statistică similară ar putea fi găsită în ţările vecine; de exemplu, în Pakistan, situaţia actuală în ceea ce privește febra reumatică și bolile reumatismale de inimă era aproape aceeași ca în India.51

În Singapore46, insuficienţa cardiacă congestivă a reprezentat 4,5% din totalul internărilor în spital și 2,5% din mortalitatea totală la populaţia cu vârsta de 65 de ani și peste. Un total de 15.774 de internari in spital au fost identificate intre 1991 si 1998; decesele cardiovasculare au avut loc la 5,6%. Deși analiza cauzei nu a fost efectuată în toate cazurile, se pare că, ca urmare a supravieţuirii tot mai mari a pacienţilor cu infarct miocardic, cardiopatia ischemică ar putea fi principala cauză a insuficienţei cardiace în această ţară.

Datorită situaţiei lor geografice unice, Israelul și Turcia au prezentat modele specifice de insuficienţă cardiacă. În 2003,52 National Heart Failure Survey din Israel a raportat 4102 pacienţi consecutivi internaţi în cele 25 de spitale publice din întreaga ţară. Dintre acești pacienţi, 57% erau bărbaţi, iar vârsta medie a fost de 73 de ani. Cele mai frecvente comorbidităţi au fost boala coronariană (82%), hipertensiunea arterială (75%), diabetul de tip 2 (50%) și fibrilaţia atrială (33%). Mortalitatea în spital și la 30 de zile au fost de 5%, respectiv 8%. La un an, rata mortalităţii era de 28%. În Turcia47, un sondaj efectuat în 16 spitale academice a inclus 661 de cazuri consecutive de pacienţi internaţi cu diagnosticul de

insuficiență cardiacă. Dintre acești pacienți, 63% erau bărbați, iar vârsta medie a fost de 61 de ani. Boala cardiacă ischemică a fost cauza principală, urmată de hipertensiune arterială și cardiopatie reumatică.

CONCLUZII ȘI DIRECȚII VITORIALE

Insuficiența cardiacă a impus o povară mare asupra sistemelor de sănătate din țările dezvoltate din 1980. Devine din ce în ce mai evident că aceeași povară se va reproduce și în țările în curs de dezvoltare, ca urmare a tranziției lor epidemiologice. După cum se arată în Figura 33-3, cauzele insuficienței cardiace în țările în curs de dezvoltare variază în funcție de continent. Din păcate, există o lipsă de informații despre modul în care modelele epidemiologice ale insuficienței cardiace se schimbă în astfel de țări. În plus, nu există o populație adecvată epidemiologică

au fost efectuate studii pentru a clarifica modelele în schimbare. Astfel de studii sunt importante din mai mult decât doar din punct de vedere academic; ar fi de valoare pentru factorii de decizie în domeniul sănătății. Până în prezent, datele publicate provin în principal din serii din spitale și din registrele naționale care sunt supuse prejudiciului de selecție (care poate fi substanțială). Confirmarea obiectivă a diagnosticului clinic de insuficiență cardiacă lipsește adesea; utilizarea ecocardiografiei și a angiografiei coronariene se limitează la rapoarte care datează doar din 2000 din țări relativ bogate. Determinarea cauzei este o altă limitare în astfel de studii și este, de asemenea, deschisă criticii, iar orice concluzie trebuie temperată cu un grad considerabil de prudență. Tabelul 33-1 rezumă datele disponibile cu privire la importanța relativă a diferitelor cauze ale insuficienței cardiace. Sunt necesare urgent studii pe populație efectuate în mod corespunzător în aceste țări pentru a stabili dimensiunea reală a problemei și importanța relativă a diferitelor cauze. Strategiile preventive și de sănătate publică trebuie să se bazeze pe informațiile specifice obținute din astfel de studii.

În ceea ce privește direcțiile viitoare, în țările în curs de dezvoltare trebuie efectuate studii adecvate bazate pe populație asupra tiparelor epidemiologice ale insuficienței cardiace pentru a înțelege efectele insuficienței cardiace în acele populații, cu accent deosebit pe incidența, prevalența și determinanții etiologici. Comunitatea medicală și populația generală trebuie să recunoască informațiile publice despre principalii factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace; scopul principal este de a aborda viitoarea creștere a insuficienței cardiace în aceste țări. În cele din urmă, țările dezvoltate ar trebui să colaboreze cu expertiza și resursele lor economice pentru a obține informații adecvate despre tiparele epidemiologice ale insuficienței cardiace în economiile în curs de dezvoltare. Astfel de informații vor fi utile pentru stabilirea strategiilor preventive și de sănătate publică pentru a diminua efectele insuficienței cardiace în acele țări.

ETIOLOGII ALE INSUFICIENȚEI CARDIACĂ ÎN ȚĂRILE ÎN DEZVOLTARE

FIGURA 33-3 Cauzele insuficienței cardiace în țările în curs de dezvoltare.

CH 33

fu

E"

5'

□

_o

5'

CZQ

noc

□

TABEL 33—1 I Importanța relativă a diferitelor cauze ale insuficienței cardiace în literatura publicată

Cauza (%)

Vă rugăm să consultați textul pentru interpretarea datelor.

DCM, cardiomiopatie dilatată; DZ, diabet zaharat; EMF, fibroză endomiocardică; HT, hipertensiune arterială; IHD, cardiopatie ischemică; PPCM, cardiomiopatie peripartum; NR, neraportat; RHD, boală cardiacă reumatică; VHD, boala cardiacă valvulară.

Omram, AR (1971). Tranziția epidemiologică: o teorie a epidemiologiei schimbării populației. Milbank Memorial Fund Q, 49, 509-538.

Pearson, TA (1999). Bolile cardiovasculare în țările în curs de dezvoltare: mituri, realități și oportunități. Cardiovasc Drugs Ther, 13, 95-104.

Lopez, AD (1993). Evaluarea poverii mortalității cauzate de boli cardiovasculare. World Health Stat Q, 46, 91-96.

Reddy, KS și Yusuf, S. (1998). Epidemie emergentă de boli cardiovasculare în țările în curs de dezvoltare. Circulation, 97, 596-601.

Howson, CP, Reddy, KS, Ryan, TJ și colab. (1998). Controlul bolilor cardiovasculare în țările în curs de dezvoltare. Cercetare, dezvoltare și consolidare instituțională (ed. 1). Washington, DC: National Academy Press.

Unal, B., Critchley, JA și Capewell, S. (2004). Explicarea scăderii mortalității prin boli coronariene în Anglia și Țara Galilor între 1981 și 2000. Circulation, 109, 1101-1107.

Beaglehole, R. (1992). Bolile cardiovasculare în țările în curs de dezvoltare. BMJ, 305, 1170-1171.

Miranda, JJ, Kinra, S., Casas, JP, et al. (2008). Bolile netransmisibile în țările cu venituri mici și medii: context, determinanți și politica de sănătate. Trop Med Int Health, 13, 1225-1234.

Boutayeb, A., & Boutayeb, S. (2005). Povara bolilor netransmisibile în țările în curs de dezvoltare. Int J Equity Health, 4, 2.

Leeder, S., Raymond, S., Greenberg, H., şi colab. (2004). O cursă contra cronometru. Provocarea bolilor cardiovasculare în economiile în curs de dezvoltare (ed. 1). New York: Administratori ai Universității Columbia.

Gaziano, TA (2007). Reducerea poverii tot mai mari a bolilor cardiovasculare în țările în curs de dezvoltare. Health Aff (Millwood), 26, 13-24.

Gaziano, TA, Opie, LH și Weinstein, MC (2006). Prevenirea bolilor cardiovasculare cu un regim multidrog în lumea în curs de dezvoltare: o analiză cost-eficacitate. Lancet, 368, 679-686.

McMurray, JJV, McDonagh, TA, Morrison, CE, et al. (1993). Tendințe în spitalizarea pentru insuficiență cardiacă în Scoția 1980-1990. Eur Heart J, 14, 1158-1162.

Cowie, MR, Mosterd, A., Wood, DA, et al. (1997). Epidemiologia insuficienței cardiace. Eur Heart J, 18, 208-225.

Stewart, S., MacIntyre, K., MacLeod, MMC, et al. (2001). Tendințe în spitalizarea pentru insuficiență cardiacă în Scoția 1990-1996. O epidemie care a atins apogeul?. Eur Heart J, 22, 209-217.

McMurray, JJV, & Stewart, S. (2000). Epidemiologia, etiologia și prognosticul insuficienței cardiace. Heart, 83, 596-602.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizare ghid ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Medicină a Pieptului de către Societatea Internațională de Transplantare a Inimii și L.G. Societatea de ritm. Tiraj, 112, 154-235.

Cowie, MR (1999). Referințe adnotate în epidemiologie. Eur J Heart Fail, 1, 101-107.

Mendez, GF și Cowie, MR (2001). Caracteristicile epidemiologice ale insuficienței cardiace în țările în curs de dezvoltare: o revizuire a literaturii. Int J Cardiol, 80, 213-219.

Muna, WFT (1993). Tulburări cardiovasculare în Africa. World Health Stat Q, 46, 125-133.

Oyoo, GO și Ogola, EN (1999). Aspecte clinice și socio-demografice ale pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă de la Spitalul Național Kenyatta, Nairobi. East Afr Med J, 76, 23-27.

Mayosi, BM, & Somers, K. (2007). Cardiomiopatia în Africa: ereditate versus mediu. Cardiovasc J Afr, 18, 175-179.

Sliwa, K., Damasceno, A., & Mayosi, BM (2005). Epidemiologia și etiologia cardiomiopatiei în Africa. Circulation, 112, 3577-3583.

23a. Parry, EHO (1996). Diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la tinerii adulți africani. BMJ, 1966; 2:1119-1122.

Hutt, MSR (1983). Aspecte epidemiologice ale fibrozei endomiocardice. Postgrad Med J, 59, 142-144.

Davies, JNP și Coles, RM (1960). Câteva considerații privind bolile obscure care afectează endocardul mural. Am Heart J, 59, 600-631.

Antony, KK (1980). Model de insuficiență cardiacă în nordul Savanei Nigeria. Trop Geogr Med, 32, 118-125.

Stewart, S., Wilkinson, D., Hansen, C., și colab. (2008). Predominanța insuficienței cardiace în cohorta de studiu Heart of Soweto. Provocări emergente pentru comunitățile urbane africane. Circulation, 118, 2360-2367.

Obasohan, AO și Ajuyah, CO (1996). Cât de frecventă este insuficiența cardiacă datorată numai hipertensiunii arteriale sistemice la nigerienii spitalizați? J Hum Hypertens, 10, 801-804.

Gerber, MA, Baltimore, RS, Eaton, CB, et al. (2009). Prevenirea febrei reumatice și diagnosticul și tratamentul faringitei acute streptococice: o declarație științifică a Comitetului pentru febră reumatică, endocardită și boala Kawasaki al Asociației Americane a Inimii al Consiliului pentru Bolile Cardiovasculare la Tineri, Consiliul Interdisciplinar pentru Genomică Funcțională și Biologie Translațională și Consiliul de Cercetare a Academiei Interdisciplinare și Translaționale a Calității. Pediatrie. Circulation, 119, 1541-1551.

Organizația Mondială a Sănătății. (2000). Raportul privind sănătatea mondială 2000 – sisteme de sănătate: îmbunătățirea performanței. Geneva, Elveția: Organizația Mondială a Sănătății.

Kengne, AP, Dzudie, A. și Sobngwi, E. (2008). Insuficiența cardiacă în Africa sub-sahariană: o revizuire a literaturii cu accent pe persoanele cu diabet. Vasc Health Risk Manag, 4, 123-130.

Nicholls, ES, Peruga, AP și Restrepo, HE (1993). Mortalitatea bolilor cardiovasculare în America. World Health Stat Q, 46, 134-150.

Castro, P., Vukasovic, JL, Garces, SE, et al. (2004). Insuficiență cardiacă în spitalele chiliane: rezultatele Registrului național al insuficienței cardiace, ICARO. Rev Med Chile, 132, 655-662.

Amarilla, GA, Carballido, R., Tacchi, CD, et al. (1999). Sondajul național al insuficienței cardiace cronice în Argentina. Variabile legate de rata mortalității în spital (rezultate preliminare CONAREC VI). Rev Argent Cardiol, 67, 53-62.

Macin, SM, Perna, ER, Canella, JPC și colab. (2004). Diferențele de profil clinic și de rezultat la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată și disfuncție sistolice sau funcție sistolice păstrată. Rev Esp Cardiol, 57, 45-52.

Mendez, GF, Betancourt, L., & Galicia-Mora, G. (2007). Impactul clinicii de insuficiență cardiacă în îmbunătățirea calității vieții pacienților cu insuficiență cardiacă din Mexic. Int J Cardiol, 115, 242-243.

Albanesi-Filho, FM (2005). Care este scenariul actual pentru insuficiența cardiacă în Brazilia?. Arq Bras Cardiol, 85, 155-156.

Mangini, S., Sierra Silveira, F., Pereira Silva, C., et al. (2008). Insuficiență cardiacă decompensată în secția de urgență a unui spital de cardiologie. Arq Bras Cardiol, 90, 400-406.

Braga, JC, Reis, F., Aras, R., et al. (2006). Aspecte clinice și terapeutice ale insuficienței cardiace datorate bolii Chagas. Arq Bras Cardiol, 86, 297-302.

Pereira, AC, Cuce, MR, Wajngarten, M., et al. (1998). Insuficiență cardiacă într-un mare spital terțiar din Sao Paulo. Arq Bras Cardiol, 71, 15-20.

Blum, JA, Zellweger, M., Burri, C., și colab. (2008). Implicarea cardiacă în tripanosomiaza africană și americană. Lancet Infect Dis, 8, 631-641.

Marin-Nieto, JA, Cunha-Neto, E., Maciel, BC, et al. (2007). Patogenia bolii cardiace cronice Chagas. Circulaţie, 115, 1109-1123.

Sierra-Johnson, J., Olivera-Mar, A., Monteon-Padilla, VM, et al. (2005). Perspectivă epidemiologică și clinică a bolii cardiace cronice Chagas în Mexic. Rev Saude Publica, 39, 754-760.

Chonghua, Y., Zhaosu, W., & Yingkai, W. (1993). Modelul în schimbare al bolilor cardiovasculare în China. World Health Stat Q, 46, 113-118.

Reddy, KS (1993). Boli cardiovasculare în India. World Health Stat Q, 46, 101-107.

Ng, TP, & Niti, M. (2003). Tendințe și diferențe etnice în admiterea în spital și mortalitatea pentru insuficiența cardiacă congestivă la vârstnici din Singapore, 1991 până în 1998. Heart, 89, 865-870.

Ergin, A., Eryol, NK, Unal, S., şi colab. (2004). Profilul epidemiologic și farmacologic al insuficienței cardiace congestive la spitalele academice din Turcia. Anadolu Kardiyol Derg, 4, 32-38.

Hung, YT, Cheung, NT, Ip, S., şi colab. (2000). Epidemiologia insuficienței cardiace în Hong Kong, 1997. Hong Kong Med J, 6, 159-162.

Yip, GWK, Ho, PPY, Woo, KS și colab. (1999). Comparația frecvențelor insuficienței cardiace sistolice și diastolice ventriculare stângi la chinezii care locuiesc în Hong Kong. Am J Cardiol, 84, 563-567.

Joshi, PP, Mohanan, CJ, Sengupta, SP și colab. (1999). Factorii care determină insuficiența cardiacă congestivă — rolul nerespectării pacientului. J Assoc Physicians India, 47, 294-295.

Kaplan, EL (2004). Boala de inimă reumatică în Pakistanul rural. Heart, 90, 361-362.

Garty, M., Shotan, A., Gottlieb, S., et al. (2007). Managementul, rezultatul timpuriu și de un an la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă: un studiu național privind insuficiența cardiacă în Israel - HFSIS 2003. Isr Med Assoc J, 9, 227-233.

CAPITOLUL 34

Prognosticul insuficienței cardiace

James B. Young

Într-o clinică de insuficiență cardiacă, un răspuns la întrebarea principală „Ce te aduce să ne vezi astăzi?” este adesea „Doctorul meu mi-a spus că mai am doar 6 luni de trăit și că trebuie să fac un transplant de inimă.” Majoritatea pacienților vin cu familia, cei dragi sau prietenii și tovarășii îngrijorați. Toți sunt anxioși și speriați, uneori până la punctul de a fi îngroziți. Acest tip de întâlnire nu este doar relegat în clinica de insuficiență cardiacă, desigur, iar provocarea de a determina prognosticul la orice pacient este extraordinară și o responsabilitate gravă. Modul în care un clinician determină probabilitatea de a primi un diagnostic inițial de insuficiență cardiacă congestivă în comitatul Olmsted, Minnesota, în lOOl.0,10 În acel an, dintr-o populație de 106.470 de cetățeni, 216 au demonstrat „insuficiență cardiacă congestivă de nou debut”. Printre pacienții cu insuficiență cardiacă nou diagnosticată, rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 35%. Dintre pacienţii la care era cunoscută fracţia de ejecţie, 43% aveau funcţia sistolica păstrată; în această cohortă specială, rata de supraviețuire nu a fost diferită de cea dintre pacienții cu funcție sistolica ventriculară stângă deprimată. Analize ulterioare ale incidenței insuficienței cardiace congestive și al prognosticului la pacienții care au primit diagnostice în 1081, în comparație

cu cei care au primit diagnostice un deceniu mai târziu, au sugerat că ratele de supraviețuire ale ambelor grupuri de pacienți au fost similare. Levy și colegii11 de la Framingham Heart Study au demonstrat că, din aproximativ 1060, incidența insuficienței cardiace pare să scadă în rândul femeilor, dar nu și în rândul bărbaților; cu toate acestea, supraviețuirea după debutul sindromului sa îmbunătățit ușor, dar este încă relativ săracă în rândul femeilor. Rata mortalității la 5 ani pentru insuficiența cardiacă congestivă nou diagnosticată în cohorta Framingham a fost de 70% în rândul bărbaților care au primit diagnostice între 1050 și 1060 și aproape 60% în rândul bărbaților care au primit diagnostice între 1000 și 1000. Prognosticul insuficienței cardiace poate fi, de fapt, sumbru.

Conform rezultatelor studiilor clinice mai recente ale pacienților internați pentru toate formele de insuficiență cardiacă decompensată, rata mortalității în spitale este de aproximativ 4%, rata mortalității la 00 de zile după externare este aproape de 0% și aproximativ 30% dintre pacienți necesită reinterne în 00 de zile. infarct miocardic acut, clasa I Killip fără insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă. Dintre astfel de pacienți, rata actuală a mortalității este de aproximativ 3%.14

O altă analiză contemporană a rezultatelor a fost Heart Failure—A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), în care, timp de aproximativ 30 de luni, cercetătorii au monitorizat aproape 2500 de pacienți cu o vârstă medie de 50 de ani,

care au avut o fracție mediană de ejecție a ventriculului stâng de 25% și dintre care o treime au prezentat simptome de clasa funcțională III sau IV a Asociației Inimii New York (NYHA); 56% au fost internați sau au murit din cauza unor probleme cardiovasculare.14-15 În mod colectiv, aceste observații subliniază variabilitatea ridicată a

CASETA 34—1 Determinarea prognosticului unui pacient cu insuficiență cardiacă: întrebări importante de pus

Pacientul chiar are insuficienta cardiaca?

Care este cauza sindromului de insuficiență cardiacă?

Ce evenimente au precipitat prezentarea sau deteriorarea clinică?

Ce comorbidități sunt prezente?

Care sunt caracteristicile pompei cardiace și performanța circulatorie (inclusiv pulmonară)?

Cât de compensat, decompensat sau aglomerat este pacientul?

Ce strategii terapeutice acute și cronice există?

Ce schimbări în strategiile terapeutice pot fi făcute pentru a modifica în mod benefic prognosticul?prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă atunci când sunt analizate diferite populații.

Variabilele clinice din Caseta 34-2 care sunt legate de rezultatul la pacienții cu insuficiență cardiacă au fost verificate, cel puțin, în analiză univariantă; multe dintre ele sunt semnificative în mod independent atunci când sunt folosite tehnici de analiză multifactorială. Cu toate acestea, este dificil de determinat care variabilă de prognostic este cea mai importantă în prezicerea rezultatului unui pacient individual, fie în studiile clinice, fie în timpul managementului de zi cu zi. Aceasta a fost o dilemă persistentă de zeci de ani și este deosebit de problematică atunci când cercetătorii încearcă să elaboreze studii clinice în care ratele evenimentelor determină puterea statistică și calculele de mărime.16

Cowburn și colegii de muncă17 și Lee și Packer18 au rezumat publicații evaluate de colegi ale studiilor care conțin mai mult de 200 de subiecți cu insuficiență cardiacă cronică, de obicei congestivă, în care a fost raportată o analiză multivariată a factorilor de prognostic. Raportul original a fost ulterior extins cu mai multe observații incluse.2,3 Variabilele enumerate în Caseta 34-2 ar putea fi clasificate în funcție de importanța și puterea de a prezice rezultatele în cohortele de pacienți cu insuficiență cardiacă. În general, variabilele de cel mai înalt rang asociate cu rezultatul clinic advers au inclus hiponatremia,18-19.

CASETA 34—2 Variabile clinice relevante pentru prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă

Demografie

Vârstă

Gen

Rasă

Cauza insuficienței cardiace

Consumul de alcool

amiloidoza

Antraciclina

Boala coronariană

Factori genetici Hemacromatoza

Cardiomiopatie dilatată idiopatică Miocardită

Boala cardiacă valvulară

Hipertrofia ventriculară

Condiții comorbide

Anemie

Boala pulmonară cronică

Diabet zaharat

Anomalii hepatice Hipertiroidism sau hipotiroidism Obezitate/cașexie (masă corporală) Hipertensiune pulmonară

Insuficiență renală

Apneea în somn

Simptome

Angina pectorală

Depresie

Sindroame de dispnee

Stări edematoase

clasa NYHA

Sincopă

Hemodinamica

Indexul cardiac

Exercițiul PuAP

Fracția de ejecție a ventriculului stâng PCWP

PuAP

PuAP-PCWP

Fracția de ejecție a ventriculului drept

Constatări în testele de efort

Pragul anaerob

Răspunsul tensiunii arteriale Dezvoltarea aritmiilor

Răspunsul ritmului cardiac (inclusiv recuperarea) Răspunsul electrocardiografic ischemic Panta de absorbție a O2

Vo2 de vârf/maxim

Timp de mers pe jos de șase minute

Ve/Vco2

Constatări metabolice

Acidoză sau alcaloză

Azotemie

Disfuncție hepatică

Nivelul seric de sodiu

Rezultate radiografice toracice

Congestionare

Raportul cardiac-torac

Constatări electrocardiografice

Variabilitatea ritmului cardiac

Lățimea intervalului QRS

intervalul QT

Ritm

Undă T alternantă

Voltaj

Citokine

Raport proinflamator/antiinflamator Rata de sedimentare

TNF-a; IL-1, IL-6, IL-10

Hormonii

Aldosteron

Peptida B-natriuretică

Epinefrină

Noradrenalina

Rezultatele biopsiei endomiocardice

Gradul de dezordine celulară

Gradul de fibroză Procese infiltrative Inflamație

prezența bolii coronariene20-22, fracția de ejecție a ventriculului stâng sever deprimată23 și niveluri crescute de neuro-hormoni, cum ar fi epinefrina, norepinefrina, renina plasmatică și peptidele natriuretice.24-25 Clasificare funcțională NYHA,26 ventricul stâng end-sistolic volum,29, fibrilație stângă-28 volum persistent,29, fibrilație stângă-28 dimensiunea internă ventriculară28, consumul maxim de oxigen la testarea pe bandă de alergare la exercițiu metabolic,29,30 presiunea capilară pulmonară,29 disfuncție hepatică,31 dovezi ale anomaliilor de umplere diastolică la ecocardiografia Doppler, hipertensiune arterială, hipotensiune arterială, vârstă și radiografie toracică cardiotoracică toracică au fost, de asemenea, frecvente, dar raportul cardiotoracic al pieptului a marcat în mod constant, dar și proporțiile adverse ale inimii au fost prezente în mod independent. eșecul.2,3,18 Numărul de variabile asociate cu un rezultat slab este amețitor. În general, pacienții care au cea mai mare perturbare a sistemului cardiac și circulator au avut cele mai slabe rezultate. Acest lucru nu este surprinzător. Destul de consistent a fost faptul că pacienții cu boală coronariană păreau să aibă un prognostic mai rău; o altă tendință, deși nu la fel de consistentă, a fost aceea că pacienții cu disfuncție ventriculară sistolica stângă au avut rezultate adverse mai des decât pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, dar cu fracțiune de ejecție normală. Genul este o problemă controversată în ceea ce privește prognosticul; unele rapoarte au sugerat că femeile au rezultate mai proaste, în timp ce altele au indicat că a fi bărbat este predictiv pentru o morbiditate mai mare.32,33

Observația că puține variabile sunt în mod constant predictive pentru rezultatul advers este tulburătoare, iar acest lucru face conversațiile clinicienilor cu pacienții mai dificile. Într-adevăr, clinicienii trebuie să realizeze că insuficiența cardiacă este un sindrom extraordinar de complicat și eterogen. Caseta 34-3 rezumă variabilitatea care există în identificarea parametrilor specifici care sunt în mod constant predictori ai evenimentelor morbide. Puterea oricărei analize multivariabile bazate pe populație de a identifica factori depinde de dimensiunea eșantionului: cohortele clinice mai mari cu reprezentare diversă sunt mai susceptibile de a dezvălui factori predictivi ai rezultatelor adverse. Eterogenitatea observațiilor rezultă și din faptul că datele demografice (vârsta, sexul, rasa și cauza

insuficienței cardiace) sunt foarte variabile. De exemplu, atunci când încearcă să identifice factorii de prognostic advers în cadrul insuficienței cardiace cu boală coronariană, cercetătorii nu trebuie să contamineze populația cu indivizi care nu au acest diagnostic. Cu toate acestea, acest lucru se întâmplă în multe studii clinice. O variabilă de prognostic adversă pentru un individ cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică este destul de diferită de cea pentru pacienții cu hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă cauzată în primul rând de disfuncția diastolică.12

Stadiile variate de prezentare a insuficienței cardiace afectează probabil și capacitatea de a identifica rezultatele adverse. De exemplu, o persoană care se prezintă cu insuficiență cardiacă de debut și netratată probabil are un prognostic advers

CASETA 34—3 Dificultăți în identificarea factorilor de prognostic specifici în studiile, registrele și populațiile privind insuficiența cardiacă

Dimensiuni mici ale cohortei

Eterogenitatea populației studiate

Criterii restrânse de introducere (bias de constatare)

Achiziție selectivă de date

Durată variabilă a urmăririi

Măsurători cu variabilitate mare

Variabile care sunt adesea interconectate și concurează în modelul matematic

Tehnici greșite din punct de vedere matematic și statistic

variabile care sunt diferite de cele la un pacient stabil care 503 nu are congestie și a luat un p-blocant și un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) de mulți I ani.12,13 Prezența unui defibrilator sau a unui dispozitiv de resincronizare cardiacă poate avea un efect și mai extraordinar și îmbunătăți rezultatele atunci când sunt utilizate conform ghidurilor specifice populației. în rapoarte. De exemplu, unele studii s-au bazat pe caracterizarea hemodinamică inițială a pacienților, care apare de obicei într-un moment în care stările congestive sunt cele mai grave; presiunea capilarului pulmonar poate fi mai mult sau mai puțin importantă la internarea în spital decât la externare. În mod similar, determinarea toleranței la efort și, în special, măsurarea consumului maxim de oxigen sunt complicate de această problemă. Mulți pacienți își pot îmbunătăți capacitatea de efort și hemodinamica cu terapii agresive. Momentul în care se face măsurarea în cursul bolii ar trebui, prin urmare, să fie critic, dar sunt disponibile puține informații despre efectul prognostic al modificării observațiilor în timp și în timpul urmăririi pe termen scurt și lung.4 În plus, o creștere a consumului de oxigen miocardic la efort maxim după tratament înseamnă că un pacient are un prognostic mai bun? Ar trebui cercetătorii să determine în schimb cât de bolnav este pacientul la cel mai bun grad?

Deosebit de controversat, și remarcat în Caseta 34-3, este faptul că, pentru variabilele studiate în studii clinice mari, există o prejudecată mare de constatare în populația de studiu; în multe studii de insuficiență cardiacă, cohortele nu reprezintă pacienți din clinicile comunitare.1,9,10 Unele studii, de exemplu, s-au concentrat exclusiv pe veterani de sex masculin, care, în cea mai mare parte, sunt mai tineri decât cohortele identificate în cadrul comunității și pot reprezenta un grup socioeconomic complet diferit.34 Includerea selectivă a informațiilor clinice creează, de asemenea, dificultăți. Numai atunci când se măsoară hemodinamica sau capacitatea de efort, de exemplu, aceste variabile sunt incluse în orice analiză multivariabilă și au șansa de a demonstra valoarea predictivă. Multe variabile sunt interdependente și, prin urmare, din punct de vedere matematic, concurează în modelele de prognostic, astfel încât una sau mai multe variabile sunt eliminate ca un predictor independent al rezultatului. Consumul maxim de oxigen și timpul de exercițiu pe banda de alergare sau hemodinamica exercițiului sunt exemple ale acestei probleme. Inteligența clinicienilor și priceperea tehnicienilor determină calitatea anumitor proceduri de testare, în special ecocardiografia, ventriculografia cu radionuclizi, măsurarea hemodinamică și determinarea maximului absorbției miocardice de oxigen. Variabilele identificate în studiile clinice efectuate compulsiv pentru a determina prognosticul ar putea să nu aibă aceeași putere atunci când sunt studiate într-o manieră rudimentară în timpul practicii clinice. Introducerea terapiilor în timpul urmăririi pacientului poate fi variabilă și ar putea explica, de asemenea, de ce testele de prognostic diferite dau rezultate semnificative la un pacient, dar nu la altul. Dacă criteriile de intrare pentru un studiu sunt înguste, părtinirea verificării poate limita puterea oricărei observații specifice. De exemplu, insuficiența cardiacă congestivă este definită ca un sindrom clinic la pacienții cu fracție de ejecție atât normală, cât și scăzută. Această măsură este de obicei un predictor independent al mortalității. Cu toate acestea, dacă cohorta include numai pacienți cu fracții de ejecție mai mici de 20% și există o abatere standard îngustă pentru această măsură în cohortă, fracția de ejecție, per se, nu este de obicei identificată ca un factor de prognostic advers.16

VARIABILELE PROGNOSTICE

Variabile demografice

Rasa, sexul și vârsta sunt adesea implicate ca variabile importante în determinarea prognosticului unui pacient în cadrul insuficienței cardiace. Baza de date Framingham a sugerat că 504 de pacienți de sex feminin au un prognostic mai bun decât pacienții de sex masculin și că femeile ar putea avea o fracție de ejecție mai mare decât omologii de sex masculin cu simptome comparabile, dar ultima sugestie este o chestiune de controversă (vezi capitolul 22). două studii clinice SOLVD cu privire la rezultatele legate de gen. Studiile clinice SOLVD au exclus pacienții cu o fracție de ejecție mai mare de 35% din programele de „tratament” și „prevenire”, iar rezultatele au sugerat că femeile au avut de fapt rezultate mai proaste decât bărbații. De asemenea, important este faptul că, atunci când insuficiența cardiacă se datorează bolii coronariene, s-a observat o mică diferență de rezultate atunci când bărbații au fost comparați cu femeile. Poate că rezultatele sunt afectate mai negativ de cauza insuficienței cardiace și de alți factori decât de sexul pacientului.

Controverse au apărut și în ceea ce privește efectul rasei asupra rezultatului insuficienței cardiace. S-a observat că afro-americanii au un prognostic mai rău decât americanii albi. Totuși, diferențele dintre cauzele insuficienței cardiace ar putea explica din nou unele dintre aceste observații, la fel ca și statutul socioeconomic și accesul la asistență medicală. Conform registrului SOLVD, boala coronariană a fost o cauză a sindromului de insuficiență cardiacă la 73% dintre americanii albi, dar doar la 30% dintre participanții afro-americani.37 În schimb, hipertensiunea a fost o cauză principală a insuficienței cardiace cronice la 32% dintre afro-americani din registrul SOLVD, dar la doar 4% dintre pacienții albi. Ca și în cazul sexului în registrul SOLVD, ratele mortalității legate de cardiovasculare și ratele totale ale mortalității nu au fost diferite atunci când au fost comparate cohortele afro-americane și albe, dar cohorta afro-americană era mai tânără și avea o proporție mai mare de femei decât cohorta albă.

Unul dintre cei mai consecvenți și mai puternici predictori ai rezultatului advers în insuficiența cardiacă este vârsta.38'39 Acest lucru pare intuitiv. După cum a fost demonstrat în mod repetat, incidența și prevalența insuficienței cardiace cronice cresc odată cu vârsta. Atunci când studiile exclud pacienții cu vârsta mai mare de 75 de ani, vârsta poate să nu fie un predictor independent al mortalității, așa cum a fost cazul în Vasodilator and Heart Failure Trial (V-HeFT).40 În cohorta mai în vârstă de pacienți cu V-HeFT, totuși, riscul de deces sau de readmisie la spital pentru agravarea insuficienței cardiace congestive pe o perioadă de 12 luni s-a apropiat de 550%.

Cauzele insuficienței cardiace

Pacienții la care boala coronariană este cauza insuficienței cardiace cronice se descurcă, în general, mai rău decât pacienții cu cardiomiopatie dilatativă.20-22 Au fost remarcate câteva excepții. În studiul de tratament SOLVD, o diferență de prognostic nu a putut fi demonstrată atunci când au fost comparați pacienții cu boală cardiacă ischemică și neischemică.41 Cu toate acestea, mulți pacienți care nu au intrat în studiul SOLVD cu diagnosticul de boală cardiacă ischemică au suferit ulterior infarct miocardic; prin urmare, doar pentru că boala coronariană nu este diagnosticată la debutul procesului nu indică faptul că anatomia coronariană este normală.

Boala cardiacă valvulară are implicații unice în ceea ce privește prognosticul odată ce insuficiența cardiacă este diagnosticată (vezi capitolul 29).42 De exemplu, într-o cohortă de pacienți supuși intervențiilor coronariene percutanate pentru obstrucții aterosclerotice, prezența insuficienței mitrale reziduale a fost legată de o rată mai mare a mortalității pe termen lung. Acest lucru a fost deosebit de pronunțat atunci când fracția de ejecție a ventriculului stâng a fost mai mică de 40%; în rândul pacienților cu insuficiență mitrală de gradul 3 sau 4+, rata de supraviețuire la 30 de luni a fost mai mică de 50%.43 Când a fost prezentă stenoză aortică semnificativă și dacă valva nu a fost reparată sau înlocuită, durata de supraviețuire a fost de doar 1 sau 2 ani.44 În trecut, a existat reticență de a opera pacienții cu stenoză aortică prezentă a aortei stângi. riscul unui rezultat chirurgical advers. La pacienții cu stenoză mitrală substanțială, simptomele insuficienței cardiace congestive apar frecvent în ciuda păstrării funcției sistolice ventriculare stângi. În regurgitarea aortică,

intervenția mai precoce și mai agresivă cu medicamente vasodilatatoare pare să modifice evoluția clinică.

În ciuda faptului că infecțiile virale cauzează probabil un număr semnificativ de cardiomiopatii „idiopatice", este dificil să se demonstreze miocardita limfocitară la biopsia endomiocardică (vezi capitolul 31).45-47 Cu toate acestea, nu s-a observat nicio diferență de supraviețuire între pacienții la care miocardita a fost diagnosticată după criteriile Dallas și pacienții cu biopsie dimiocardică endomiocardică. dar fără această constatare a biopsiei.45 Rapoartele anecdotice sugerează că pacienții cu miocardită limfocitară acută, fulminantă, au rate mai mari de mortalitate. De asemenea, miocardita cu celule gigantice, o dificultate de origine necunoscută, pare a fi deosebit de problematică, cu rate extrem de ridicate ale mortalității acute.47 În serii de autopsie ale pacienților care au murit cu sindromul imunodeficienței dobândite (SIDA), miocardita limfocitară a fost observată frecvent. La pacienții cu miocardită, aproximativ jumătate au avut simptome de insuficiență cardiacă înainte de moarte. Cu toate acestea, biopsia endomiocardică nu este indicată în mod obișnuit pentru a determina prognosticul la majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă.5-7

Deși ipoteza este contestată, cardiomiopatia peripartum (vezi capitolul 24) s-a considerat a fi un tip de miocardită autoimună sau inflamatorie și are mai multe subseturi de prognostic. Mulți pacienți cu cardiomiopatie peripartum se îmbunătățesc în decurs de câteva luni de la diagnostic, iar biopsiile la acești pacienți produc de obicei rezultate negative (țesutul miocardic nu demonstrează infiltrație limfocitară).48

Pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 25) au fost în mod istoric afectați în special de moarte subită cardiacă. Pacienții cu tahicardie ventriculară nesusținută au un risc mai mare de evenimente letale în acest cadru. La pacienții cu antecedente familiale de combinație de cardiomiopatie hipertrofică și moarte subită cardiacă, gradul de hipertrofie ventriculară stângă pare important în ceea ce privește prezicerea rezultatului advers în acest sindrom.49

S-a sugerat că cardiomiopatia alcoolică este un predictor puternic al mortalității în unele cazuri (vezi capitolul 24). Poate exista o predispoziție genetică la dezvoltarea cardiomiopatiei cu consumul intens de alcool, iar femeile, care dezvoltă rareori ciroză hepatică, par mai puțin susceptibile decât bărbații.50 Interesant este că s-a observat că diferite grade de consum de alcool au o relație cu disfuncția ventriculară stângă. La unii oameni, chiar și un nivel modest de consum de alcool provoacă dificultăți. Aritmiile asociate cu consumul de etanol (în special fibrilația atrială) pot înrăutăți și prognosticul.

Cardiomiopatia cauzată de chimioterapie pentru malignitate este cel mai adesea legată de administrarea antraciclinei (vezi capitolul 58).51 Cardiomiopatia asociată antraciclinei este legată de dozare și, în funcție de agresivitatea tratamentului pentru cancer, poate apărea la 5% până la 20% dintre pacienții care primesc acești agenți. Persoanele care dezvoltă cardiomiopatie acută legată de antracicline au de obicei evoluții foarte maligne, cu răspunsuri slabe la terapiile medicale generale pentru insuficiența cardiacă. Această

manifestare poate duce la deces în câteva luni. Insuficiența cardiacă ușoară până la moderată după expunerea la antracicline este mai eterogenă în ceea ce privește prognosticul. În aceste cazuri, este mai dificil de prezis rezultate adverse, iar cursul bolii poate fi legat la fel de mult de prezența unor factori de risc suplimentari pentru cardiomiopatie, cum ar fi radioterapia concomitentă, disfuncția cardiacă preexistentă din hipertensiune arterială sau boala coronariană și anomaliile valvulare. Toate lucrurile luate în considerare, pacienții cu cardiomiopatie legată de antraciclină par să aibă rate de supraviețuire mai slabe decât pacienții tratați comparativ cu cardiomiopatie dilatată idiopatică.

Procesele infiltrative care cauzează cardiomiopatie în insuficiența cardiacă, cum ar fi amiloidoza și hemacromatoza, pot fi diagnosticate prin biopsie endomiocardică. Printre pacienții cu aceste afecțiuni, rata de supraviețuire actuarială este slabă; răspunsul la terapiile standard este în general nesatisfăcător. Printre pacienții la care aceste diagnostice sunt puse într-un cadru de insuficiență cardiacă congestivă sinceră, este rar să trăiască peste 2 ani.52

Unele forme de cardiomiopatie dilatată idiopatică par să aibă un prognostic mai rău atunci când toți ceilalți factori sunt considerați egali. Cardiomiopatia dilatativă familială, de exemplu, pare să fie asociată cu risc crescut de mortalitate în comparație cu formele de cardiomiopatie dilatată idiopatică care apar sporadic. Motivele acestui fapt sunt necunoscute.53

Condiții comorbide care afectează rezultatul insuficienței cardiace

Condițiile comorbide care afectează rezultatele insuficienței cardiace includ hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, hipertensiunea pulmonară și insuficiența renală. Deși hipertensiunea arterială crește semnificativ riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă, doar dovezi minime sugerează că hipertensiunea arterială este un predictor independent de risc de rezultat odată ce este prezentă insuficiența cardiacă. De fapt, pacienții cu tensiune arterială scăzută par să aibă rezultate și prognostic mai proaste.23 Hipertensiunea arterială este cu siguranță legată de deteriorarea simptomatică a insuficienței cardiace congestive acut decompensate și determină multe vizite la secțiile de urgență și multe internari în spitale.54 Diabetul este un alt factor de risc proeminent pentru dezvoltarea insuficienței cardiace și, interesant, este o combinație de risc mai puternică decât la bărbați și la femei5. problematic; riscul de a dezvolta insuficiență cardiacă este quintuplat. Hipertensiunea pulmonară, fie că este secundară disfuncției ventriculare stângi sau altor probleme vasculare pulmonare primare, afectează supraviețuirea provocând disfuncție ventriculară dreptă cu insuficiență și declanșând aritmii maligne.56 Atenția sa concentrat asupra apneei de somn în insuficiența cardiacă, deoarece desaturarea nocturnă asociată cu respirațiile periodice promovează hipertensiunea pulmonară, insuficiența cardiacă crescută și creșterea insuficienței cardiace ventriculare drepte și agravarea funcționării neuromoniale. niveluri.57

Insuficiența renală poate rezulta din debitul cardiac scăzut și administrarea de medicamente, precum și din bolile de bază, cum ar fi diabetul și hipertensiunea arterială. Disfuncția renală poate fi, prin urmare, asociată cu rezultate mai proaste la pacienții cu insuficiență cardiacă.58 Disfuncția hepatică se poate prezenta din cauza agravării congestiei pasive a ficatului. Uneori, această dificultate poate fi suficient de severă pentru a provoca ciroză hepatică, de unde și termenul de ciroză cardiacă.31

Bolile care scurtează deja speranța de viață, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică sau malignitatea metastatică, sunt asociate cu insuficiența cardiacă, asociate cu rate crescute de mortalitate. Cu toate acestea, cele mai multe studii clinice și registre ale pacienților cu insuficiență cardiacă au exclus persoanele cu boli pulmonare semnificative sau alte boli cronice și, prin urmare, efectul precis al acestor boli asupra disfuncției ventriculare și a complicațiilor acesteia este în mare măsură necunoscut.

Manifestare clinică (vezi capitolul 35)

Stările congestive severe din sindromul de insuficiență cardiacă au fost predictori consecvenți ai rezultatelor adverse în majoritatea studiilor clinice. Chiar și atunci când sunt utilizate evaluări extrem de brute ale severității simptomatice (cum ar fi clasificarea funcțională NYHA), ratele mortalității par mai mari la pacienții mai simptomatici. Scorul de calitate a vieții, clasificarea activităților zilnice și contoarele de mișcare au oferit toate un anumit grad

a informațiilor de prognostic. Pacienții la care sunt diagnosticate depresie sau 505 tulburări de modificare a dispoziției prezintă un risc crescut de deces și decompensare. Prezența edemului periferic sau pulmonar I este asociată cu rezultate mai proaste. Durata mai lungă a simptomelor este predictivă pentru o mortalitate ridicată și o probabilitate mai mică ca fracția de ejecție deprimată să se îmbunătățească. Sincopa, indiferent dacă este asociată cu o aritmie sau cu CH 34 nu, prezintă rezultate adverse, la fel ca angina pectorală sau infarctul miocardic recent.

După cum sa menționat, deși această problemă este în discuție, relația dintre simptomele congestive și disfuncția sistolice și diastolică poate fi importantă în ceea ce privește prezicerea evenimentelor morbide. Insuficiența cardiacă congestivă la persoanele care au fracțiune de ejecție normală și aproape normală este observată mai frecvent. Insuficiența cardiacă decompensată bruscă cu simptome acute cauzate de disfuncție predominant diastolică poate fi observată în cadrul infarctului miocardic acut sau al hipertensiunii arteriale severe.

Prognosticul la pacienții cu disfuncție diastolică în principal a ventriculului stâng și stare congestivă poate fi diferit față de pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng. Când clinicienii încearcă să determine rezultatele la pacienții cu disfuncție diastolică și insuficiență cardiacă congestivă, este mai important să se determine cauza disfuncției diastolice. Procesele infiltrative, cum ar fi amiloidoza și hemacromatoza, produc rezultate

mult mai rele. Când disfuncția diastolică complică disfuncția sistolică, șansele de supraviețuire pot fi, de asemenea, mai slabe.

Performanță ventriculară și hemodinamică

Funcția ventriculară stângă sistolică a fost în mod repetat unul dintre cei mai puternici predictori independenți ai morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă care intră în studiile clinice (vezi capitolul 13). În general, o fracție de ejecție mai mică de 25% este predictivă a rezultatelor adverse majore în comparație cu fracțiunile de ejecție mai mari de 35%. Cu toate acestea, fracția de ejecție a ventriculului stâng trebuie utilizată singură numai cu prudență pentru a determina prognosticul. Multe alte variabile joacă un rol. Un individ necongestionat, activ, mezomorf, cu tensiunea arterială bine controlată și o fracțiune de ejecție de 20% se poate descurca destul de bine timp de mulți ani prin administrarea de p-blocante și inhibitori ai ECA sau vasodilatatoare. Cu toate acestea, majoritatea practicienilor se bazează pe fracția de ejecție a ventriculului stâng, printr-o metodă sau alta, pentru a diferenția între disfuncția sistolica și diastolică și pentru a-și face o idee despre severitatea bolii și probabilitatea unui rezultat advers. Unele informații sugerează că o scădere în serie a fracției de ejecție este asociată cu un risc crescut de mortalitate, dar ghidurile nu recomandă măsurarea regulată a fracției de ejecție la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cel mai important este ca medicii să nu folosească fracția de ejecție exclusiv pentru a determina prognosticul pacientului.

Fracția de ejecție a ventriculului drept este mult mai dificil de determinat cu precizie decât este fracția de ejecție a ventriculului stâng. Cu toate acestea, fracția de ejecție a ventriculului drept de peste 35% în repaus sau în timpul efortului a fost asociată cu o supraviețuire mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă decât consumul de oxigen la efort maxim într-un studiu.59

Hemodinamica a fost utilizată pentru evaluarea severității insuficienței cardiace atunci când se ia în considerare transplantul de inimă.60 Deosebit de importantă este prezența gradului de congestie, manifestându-se prin presiuni mari atriale drepte și hipertensiune pulmonară; Hipertensiunea pulmonară „ireversibilă” este predictivă pentru rezultatul advers în general și după transplantul cardiac. Cu toate acestea, hemodinamica de repaus s-a dovedit a nu corespunde direct cu simptomele, constatările fizice sau cu capacitatea de exercițiu în general. Prin urmare, evaluarea riscului prin profilul hemodinamic de repaus a dat rezultate dezamăgitoare. Acest lucru pare valabil mai ales atunci când pacienții sunt internați în spital cu insuficiență cardiacă decompensată.61

506 Trimiterea de rutină a unui pacient pentru măsurarea hemodinamică a inimii pe partea dreaptă nu a îmbunătățit rezultatele într-un studiu clinic multicentric de amploare. Când au fost utilizate măsurători hemodinamice, totuși,

Indicele CH 34 diac mai mic de 2 L/min/m2 și rezistența pulmonară mai mare de 2,5 unități de lemn au fost predictive pentru rate de mortalitate substanțial mai mari. măsurarea probabil reflectă gradul de perturbare neurohormonală și intensitatea terapiei diuretice.

Sodiul seric scăzut este asociat cu rate ridicate de morbiditate. Nivelul crescut de acid uric este probabil un rezultat al anomaliilor de perfuzie renală şi, de asemenea, este asociat cu rezultate adverse. Nivelurile enzimelor hepatice pot fi crescute ca urmare a congestiei hepatice. Hipotiroidismul și hipertiroidismul coexistă frecvent cu insuficiența cardiacă, pot agrava simptomele și pot afecta supraviețuirea.

Teste de efort (vezi și capitolul 57)

Starea funcţională şi rezerva cardiacă a pacienţilor cu insuficienţă cardiacă cronică pot fi caracterizate în mod obiectiv prin determinarea toleranţei la efort.29-30 Deosebit de importantă este măsurarea precisă a consumului maxim de oxigen. Acesta a devenit probabil cel mai important test pentru a determina dacă pacienții ambulatori sunt suficient de bolnavi pentru a fi listați pentru transplant cardiac. 77%, în comparație cu 21% când absorbția maximă de oxigen este în intervalul de la 10 la 18 ml/kg/min. Mancini si colegii sai au folosit aceasta constatare speciala pentru a determina momentul optim pentru transplantul cardiac; ei au sugerat că pacienții cu un consum maxim de oxigen sub 14 ml/kg/min aveau cel mai probabil să beneficieze de transplantul cardiac, iar acest număr a devenit un ghid important pentru programele de transplant.29-30

Consumul maxim de oxigen poate fi, totuși, afectat de vârstă, sex, masa musculară, condiționarea aerobă și terapia medicamentoasă. Astfel, unii indivizi cu absorbția maximă de oxigen mai mică de 14 ml/kg/min se descurcă bine în ciuda prezenței unei disfuncții ventriculare stângi semnificative. Unii autori au folosit procentul de absorbție maximă predictivă de oxigen mai degrabă decât valoarea absolută pentru a stratifica riscul. În analiza multivariată, 50% sau 55% din absorbția maximă de oxigen estimată (atunci când raportul de schimb respirator este mai mare de 1,10) a fost, în general, selectat ca cel mai semnificativ predictor al morții cardiace.60 Trebuie făcute ajustări dacă pacientul ia un |3-blocant.62.

Au fost făcute încercări de a spori puterea de predicție a absorbției maxime de oxigen în timpul efortului prin cuplarea acestei măsuri cu alte date, cum ar fi hemodinamica centrală, prezența sau absența alternanților undei T, recuperarea anormală a frecvenței cardiace și raportul dintre ventilație și absorbția ventilației de dioxid de carbon (Ve/Vco2). Descoperirile suplimentare care pot ajuta la clasificarea pacienților în categorii mai grave de insuficiență cardiacă includ ritmul cardiac de efort maxim, tensiunea arterială sistolica, ventilația pe minut și pragul anaerob. Aceste observații au jucat un rol în crearea unor formule sau algoritmi de predicție a rezultatelor, discutate ulterior.

Deși testarea efortului metabolic pentru a determina răspunsurile ventilatorii în insuficiența cardiacă este destul de importantă, sunt necesare echipamente specializate și personal cu înaltă pregătire pentru a efectua cu exactitate. În schimb, un simplu test de mers de 6 minute oferă, de asemenea, informații de prognostic valoroase.63 Multe studii clinice

au folosit acum testul de mers pe 6 minute pentru a clasifica pacienții cu insuficiență cardiacă în categorii de severitate a sindromului. Se remarcă o corelație semnificativă între distanța parcursă timp de 6 minute și supraviețuire. O distanță totală parcursă de mai puțin de aproximativ 300 de metri în studiul SOLVD a avut un risc anual de mortalitate de 11%, în contrast cu 4% în rândul pacienților care puteau merge mai mult de aproximativ 450 de metri.63

Parametrii metabolici

Multe perturbări metabolice apar pe măsură ce insuficiența cardiacă modifică fluxul către sistemul nervos central și mezenter. La pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă, sodiul seric

Radiografia toracică

Radiografia toracică de rutină a fost criticată ca instrument de stabilire a prognosticului în insuficiența cardiacă; totuși, revizuirea critică a acestui test simplu, relativ ieftin și ușor a evidențiat constatări pertinente care ar putea fi de ajutor.28 Raportul cardio-toracic a fost observat ca fiind un predictor independent de supraviețuire. Există, totuși, o corelație slabă între raportul cardiotoracic și fracția de ejecție a ventriculului stâng. Cu toate acestea, supraîncărcarea de volum, care se manifestă fie ca efuziuni pleurale, fie ca congestie parenchimoasă pulmonară, a fost observată a fi un predictor independent al mortalității în unele analize multivariate.

Electrocardiografie

Având în vedere studiile care demonstrează efectele benefice ale resincronizării cardiace la pacienții cu intervale QRS mai mari de 120 msec și cu fracție de ejecție deprimată, electrocardiografia a avut o reapariție în utilizare în timpul evaluării pacienților cu insuficiență cardiacă. evaluați o electrocardiogramă de suprafață cu 12 derivații de rutină, în special pentru prelungirea QRS. Desigur, este importantă prezența aritmiilor precum fibrilația atrială, tahicardia ventriculară nesusținută și, pur și simplu, contracțiile ventriculare premature frecvente.

Sprijinul pentru electrocardiografia medie a semnalului a crescut și a scăzut în ceea ce privește stratificarea riscului pentru pacienții cu cardiomiopatii dilatate și ischemice.65,66 Unii investigatori au observat că această tehnică este predictivă pentru rezultatul advers, dar sensibilitatea parametrilor electrocardiografici medii semnalului pare scăzută în general, iar utilizarea acestei tehnici rămâne controversată. Dispersia QT a fost utilizată pentru a stratifica riscul și pentru pacienții cu insuficiență cardiacă.67,68 Pacienții care au fibrilație atrială și demonstrează bloc complet de ramură stângă prezintă totuși provocări pentru analiza dispersiei QT. În schimb, variabilitatea frecvenței cardiace, un indice surogat al echilibrului autonom cardiac, pare să fie, în unele studii, un predictor mai puternic al mortalității și morbidității. Studiile electrofiziologice de rutină la pacienții cu insuficiență

cardiacă congestivă au demonstrat că inducerea tahicardiei ventriculare prin stimularea ventriculară programată nu pare a fi predictivă pentru un rezultat advers la populațiile de pacienți neselectați. Interesant este faptul că datele studiilor electrofiziologice nu conduc adesea la luarea deciziilor cu privire la inserarea dispozitivelor de defibrilatoare în cabinetele mari. Mai degrabă, caracteristicile clinice generale ale unui pacient cu insuficiență cardiacă decid să introducă un defibrilator în conformitate cu ghidurile de practică.

Markeri inflamatori ai insuficienței cardiace (vezi și capitolul 11)

Citokinele sunt molecule mici de proteine care nu sunt produse de glande specializate, cum sunt hormonii, ci mai degrabă de multe țesuturi diferite și celule individuale. Spre deosebire de hormoni, citokinele nu sunt eliberate continuu, ci sunt reglate în sus și în jos ca răspuns la stimuli specifici. Citokinele își exercită efectul într-o manieră paracrină asupra celulelor adiacente sau într-o manieră autocrină asupra celulei producătoare în sine. Efectele sistemice majore pot să nu fie evidente cu reglarea ascendentă a citokinelor. Interesul a apărut în analiza citokinelor în situația insuficienței cardiace din cauza legăturii dintre patogeneza insuficienței cardiace și inflamație în general.72-74 Cu toate acestea, măsurarea de rutină a citokinelor nu s-a dovedit utilă pentru pacienții individuali.74 Cu toate acestea, citokinele pot produce disfuncție ventriculară stângă, precipita edem pulmonar, provoacă hipertrofie și remodelare cardiacă ventriculară. Citokinele sunt, de asemenea, legate de anorexie și cașexie la pacienții cu insuficiență cardiacă foarte severă (factorul de necroză tumorală, de exemplu, este numit și cachectină). În general, citokinele proinflamatorii au fost cele asociate cu un rezultat advers (factorul de necroză tumorală și interleukinele-1 și -6, de exemplu).

Viteza de sedimentare a eritrocitelor, un indice nespecific al inflamației, poate fi corelată cu severitatea bolii la pacienții cu insuficiență cardiacă.75-76 Într-adevăr, Paul Wood a observat în 1936 că ratele de sedimentare erau scăzute la pacienții cu congestie pulmonară și edem periferic.75 Mai recent, s-a demonstrat că rata de sedimentare a eritrocitelor variază în funcție de rata de sedimentare a acestor pacienți. Pacienții cu viteze de sedimentare scăzute sau normale în cadrul insuficienței cardiace au avut, în general, anomalii hemodinamice mai severe decât pacienții cu viteze de sedimentare crescute.

Activarea neuroendocrină

Una dintre cele mai importante perspective asupra fiziopatologiei insuficienței cardiace este că activarea neuroendocrină apare la începutul sindromului și poate fi subtilă; mai multe studii clasice au documentat că anomaliile renină-angiotensină-aldosteron au fost asociate cu un prognostic prost în absența tratamentului cu agenți de modulare neurohormonală (inhibitori ECA, medicamente care blochează receptorii angiotensinei, antagoniști aldosteronului și p-blocante)77. insuficiența cardiacă.78 Aceste măsurători ale peptidei natriuretice pot fi utilizate atât pentru a diagnostica insuficiența cardiacă, cât și pentru a ghida clinicienii în timpul prognosticului și tratamentului. Nu este clar dacă măsurătorile de

rutină ale neurohormonilor, alții decât peptidele natriuretice, vor adăuga informații suplimentare de prognostic la indivizi.

Endotelina plasmatică a fost recunoscută ca un marker de prognostic independent și semnificativ și în insuficiența cardiacă congestivă.79 Endotelina este un hormon endogen, vasoconstrictor extrem de puternic, care provoacă hipertensiune pulmonară. Big endothelin-I este precursorul biologic inactiv al endotelinei-1 și s-a dovedit a fi asociată cu mortalitatea pe termen scurt din cauza insuficienței cardiace.

Biopsie endomiocardică

Efectuarea de rutină a biopsiei endomiocardice la pacienții cu insuficiență cardiacă, așa cum s-a menționat anterior, nu este acum aprobată ca metodă aplicată de rutină pentru a ajuta la prognostic.5 În unele cazuri, totuși, procedura poate fi utilă. Rezultatele adverse sunt asociate cu anumite rezultate ale biopsiei, inclusiv prezența inflamației, în special a miocarditei cu celule gigantice, așa cum sa discutat. Analiza morfometrică a specimenelor de biopsie care se concentrează pe gradul de fibroză 507 și hipertrofie a fost luată în considerare, dar, din nou, nu este utilizată în mod obișnuit. Deoarece biopsia endomiocardică este importantă pentru diagnosticarea cardiopatiei induse de doxorubicină (Adriamicină) și pentru diferențierea acestei dificultăți de alte procese boli infiltrative, cum ar fi amiloidoza și hemocromatoza, biopsia endomiocardică nu poate fi eliminată complet CH 34, chiar dacă nu ar trebui efectuată de rutină.

PREVICEREA REZULTATELOR ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

În prognosticul în timpul managementului zilnic al persoanelor cu insuficiență cardiacă, clinicianul trebuie să concentreze atenția asupra informațiilor clinice ușor disponibile, care includ severitatea simptomelor (de obicei, clasificarea funcțională NYHA), fracția de ejecție a ventriculului stâng, cauza dificultății, markeri biochimici de rutină (în special sodiu seric, creatinina, ureea din sânge și nivelul acidului uric selectat, cum ar fi nivelul de azot și hormoni selectivi); peptide.80-90

Mai mulți algoritmi au fost testați pentru a ajuta clinicienii să determine care pacienți ar putea beneficia de transplant cardiac, prescripții farmacoterapeutice și intervenții cu dispozitive.81,85 Aaronson și colegii81 au propus un model non-invaziv de stratificare a riscului care s-a bazat pe constatările clinice în timpul determinării maximului de absorbție de oxigen. Acest model special conține șapte variabile: dacă este prezentă ischemia, frecvența cardiacă în repaus, fracția de ejecție a ventriculului stâng, prezența unei durate QRS mai mare de 200 msec, tensiunea arterială medie în repaus, absorbția maximă de oxigen și nivelul seric de sodiu. Un scor de insuficiență cardiacă poate fi dezvoltat și legat de morbiditatea și mortalitatea ulterioară. Adăugarea datelor obținute invaziv la această formulă, inclusiv presiunea medie a capilarei pulmonare, a îmbunătățit oarecum puterea de predicție a acestei abordări. Acest model definește grupurile cu risc scăzut, mediu și înalt: ratele de supraviețuire fără evenimente la un an sunt de 93%, 72% și, respectiv, 43%.

Campana și colegii88 au testat, de asemenea, un model de prognoză cu factori similari, dar nu aceiași. Acest model a inclus cauza insuficienței cardiace, clasa funcțională, prezența unui galop S3, debitul cardiac, presiunea arterială medie și fie presiunea diastolică a arterei pulmonare, fie presiunea capilară pulmonară. Acest model necesită în mod evident măsurători invazive ale hemodinamicii. Conform scorului de risc generat, pacienții au fost stratificați în grupuri cu risc scăzut, mediu și înalt, ale căror rate de supraviețuire fără evenimente la un an au fost de 95%, 75% și, respectiv, 40%, care au fost destul de asemănătoare cu cele ale modelului Aaronson.

Modelul care este poate cel mai elegant și ușor de utilizat și care a constituit un subiect de mare interes este Modelul de prognostic al insuficienței cardiace Seattle.86,88 Modelele anterioare de risc de insuficiență cardiacă, precum cele descrise anterior, stratifică pacienții în intervale de grup fără o atribuire specifică și individualizată a riscului. Instrumentul de predicție a riscului de insuficiență cardiacă Seattle produce o estimare individuală a supraviețuirii și se bazează pe caracteristici clinice ușor disponibile și pe măsurători nu invazive ale hemodinamicii. Levy și colegii86 de la Centrul de Științe ale Sănătății de la Universitatea din Washington au derivat modelul prin investigarea retrospectivă a predictorilor de rezultat în rândul a 1125 de pacienți cu insuficiență cardiacă care au fost incluși în studii clinice randomizate ale căror criterii de intrare au necesitat simptomatic clasa III sau IV NYHA, o fracție de ejecție mai mică de 30% și medicamente cu un inhibitor ACE și diuretice. Un model de risc proporțional Cox treptat a fost utilizat pentru a crea un model de risc multivariat care a identificat vârsta, sexul, cauza ischemică, clasificarea funcțională, fracția de ejecție, tensiunea arterială sistolica, utilizarea diureticelor care economisesc potasiu, utilizarea statinei, utilizarea alopurinolului, hemoglobina, procentul de limfocite, nivelul acidului uric, nivelul de sodiu seric, total.

508 nivelul colesterolului și doza de diuretic ca predictori semnificativi ai decesului. Modelul a fost apoi validat prospectiv în cinci cohorte suplimentare I, totalizând aproape 10.000 de pacienți și 17.000 de ani-persoană de urmărire. Modelul a oferit o estimare precisă a supraviețuirii la 1, 2 și 3 ani cu utilizarea caracteristicilor clinice ușor de obținut. Deosebit de atractiv este CH 34 faptul că modelul poate fi accesat liber la http://depts. washington.edu/shfm (accesat 6 februarie 2010) și caracteristicile individuale ale pacientului au fost introduse pentru a determina efectele diferitelor intervenții. Figura 34-1 demonstrează că pentru un bărbat de 65 de ani cu simptome de clasa III și o fracțiune de ejecție de 30%, cu o tensiune arterială normală, fără anemie și un nivel de sodiu seric păstrat, începerea terapiei medicamentoase „condusă pe ghid, bazată pe dovezi" va îmbunătăți șansa de supraviețuire la 5 ani de la 33% la 74%. Un alt avantaj este că poate fi evaluată probabilitatea de îmbunătățire a rezultatelor cu intervenții la pacienții corespunzători cu defibrilatoare și stimulare de resincronizare.

Desigur, aceste modele de predicție au limitări. Cu toate acestea, utilizarea modelelor matematice pentru a ajuta la prezicerea rezultatului în cohortele de insuficiență cardiacă îi

ajută pe medici să determine care pacienți ar putea fi candidații adecvați pentru anumite terapii.

CONVERSAȚIA

Prognosticarea la un pacient cu insuficiență cardiacă este critică în managementul pacientului, iar pacienții merită o analiză atentă, atentă și plină de compasiune a datelor și apoi a informațiilor care îi vor ghida prin provocările importante ale auto-îngrijirii. Din fericire, majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă au un prognostic rezonabil. Cu toate acestea, veștile proaste sunt adesea oferite, iar cardiologii nu au pregătirea adecvată în furnizarea acestor informații. Este stresant pentru clinician și, spre deosebire de medicii din domeniile oncologiei și neurologiei, cardiologii au acordat mai puțină atenție acestei provocări. O strategie folosită de unele autorități este rezumată de mnemonicul SPIKES.91 „S" înseamnă „setting up the conversation"; clinicianul are o strategie privind discutia inainte de a intra in camera cu pacientul si familia sau insotitorii. Clinicianul ar trebui să anticipeze că pacientul și familia se confruntă cu anxietate și, deși clinicianul ar putea dori să evite în întregime conversația, conversația trebuie să aibă loc. „P" reprezintă „percepție": Ce știe pacientul despre boală și despre problemele multiple care ar putea complica situația clinică? Pacientul cunoaște faptele sau pacientul are percepții greșite care au fost transmise de îngrijitorii mai puțin educați? Clinicianul trebuie să educe pacientul. Dacă prognosticul nu este atât de rău, acel punct trebuie evidențiat, dar clinicianul nu trebuie să fie excesiv de optimist. „Eu" reprezintă „invitație", ceea ce înseamnă că clinicianul trebuie să determine câte informații dorește pacientul. „K" înseamnă „cunoaștere": clinicianul ar trebui să educe pacientul folosind un format de discuție pe care pacientul îl poate înțelege. „E" înseamnă „empatie": clinicianul ar trebui să acorde pacientului câteva minute pentru a lăsa informațiile și discuțiile să rezoneze și apoi să folosească declarații empatice pentru a reacționa la emoțiile pacientului. Clinicianul nu trebuie să fie paternalist sau paternalist. Clinicianul trebuie să fie sensibil la dorințele pacientului. Persuasiunea forțată nu trebuie folosită în discutarea opțiunilor terapeutice. „S" final înseamnă „summarize and strategize": asigurați-vă că pacientul înțelege ceea ce s-a discutat și, în special, care sunt pașii următori. Câteva bariere comune în calea acestor discuții includ sentimentul clinicianului responsabil pentru susținerea speranței pacientului, ignorarea propriilor sentimente ale clinicianului, formularea de presupuneri (care sunt adesea destul de greșite) cu privire la nivelul de cunoștințe și sofisticarea pacientului, presupunând că toți pacienții doresc să se facă „tot posibil" și că vindecarea este scopul și a vorbi mai mult decât a asculta cu unii pacienți în timpul conversațiilor dificile92. eșec.

Supravieţuire

Mortalitatea

Speranța medie de viață

2 3 4 S ani

Caracteristici de referință

Clinic

Medicamente

Diuretice

Date de laborator

Vârstă

65

~ ACE-I

Lasix

Gen f Ma|e

Greutate (kg)

80

EF

30

Syst BP

120

Beta-blocant

C ARB

Alopurinol

Bumex

HCTZ

Hgb

Demadex

Acid uric

Metolazonă

Total Cho!

Sodiu

Limfocite 2$

14

190

_ Blocant aldosteronului

_ QRS >120 msec

5? Ischemic

Intervenții

ACE-I

L ARfl

Seta-blocant

Dispozitive

Nici unul

Statină

y* Blocant aldosteronului

BiV Pacer Q BiV ICO

Dispozitive

Nici unul

C gheață

C BiV ICO

• Implicite i

C ICD

REFERINȚE

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Risc pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă. Studiul Framingham Heart. Circulation, 106, 3068-3072.

Young, JB (2000). Prognosticul insuficientei cardiace. În JD Hosenpud și BH Greenberg (eds.). Insuficiență cardiacă congestivă (ed 2, pp. 655-671). Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins.

Young, JB (2004). Prognosticul insuficientei cardiace. În DL Mann (Ed.). Insuficienţă cardiacă. Un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald (p. 389-505). Philadelphia: WB Saunders.

Cohn, JN (1989). Factori de prognostic în insuficiența cardiacă: Sărăcia în mijlocul unei multitudini de variabile. J Am Coll Cardiol, 14, 571-572.

Jessup, M., Abraham, WT, Chen, MH, şi colab. (2009). Actualizare concentrată 2009: Ghidurile ACC/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți. Tiraj, 119, 1977-2016.

Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Fillippatos, G., et al. (2008). Ghidurile Societății Europene de Cardiologie pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008. Eur Heart J, 29, 2388-2442.

Societatea de insuficiență cardiacă din America. (2006). 2006 Ghid de practică cuprinzător al insuficienței cardiace. J Card Fail, 12, e1-e122.

Goodlin, SJ, Hauptman, PJ, Arnold, R., și colab. (2004). Declarație de consens: îngrijire paliativă și de susținere în insuficiența cardiacă avansată. J Card Fail, 10, 200-2009.

Senni, M., Triboulloy, CM, Rodeheffer, RJ, et al. (1998). Insuficiența cardiacă congestivă în comunitate: un studiu al tuturor cazurilor incidente în Olmstead County, Minnesota, în 1991. Circulation, 98, 2282-2289.

Senni, M., Triboulloy, CM, Rodeheffer, RJ, et al. (1999). Insuficiența cardiacă congestivă în comunitate: tendințe și incidență și supraviețuire într-o perioadă de 10 ani. Arch Intern Med, 159, 29-34.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendințele pe termen lung în incidența și supraviețuirea cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

O'Connor, CM, Abraham, WT, Albert, NM și colab. (2008). Predictori ai mortalității după externare la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă: o analiză din Programul organizat pentru inițierea tratamentului salvator la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă (OPTIMIZE-HF). Am Heart J, 156, 662-673.

Abraham, WT, Fonarow, GC, Albert, NM, și colab. (2008). Predictori ai mortalității în spital la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă: perspective din programul organizat pentru inițierea tratamentului salvator la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă (OPTIMIZE-HF). J Am Coll Cardiol, 52, 347-356.

Sutton, GC și Chatterjee, K. (2008). Insuficiență cardiacă: înțelegerea clinică actuală. Londra: Editura Remidica.

Flynn, KE, Pina, IL, Whellan, DJ și colab. (2009). Efectele antrenamentului fizic asupra stării de sănătate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu clinic randomizat HF-ACTION. JAMA, 301, 1451-1459.

Dickstein, K. (2009). Diagnosticarea insuficienței cardiace: matematicianul și clinicianul. J Am Coll Cardiol, 54, 1522-1523.

Cowburn, PJ, Cleland, JGF, Coats, AJS și colab. (1998). Stratificarea riscului în insuficiența cardiacă. Eur Heart J, 19, 696-712.

Lee, WH, & Packer, M. (1986). Importanța prognostică a concentrației serice de sodiu și modificarea acesteia prin inhibarea enzimei de conversie la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. Circulation, 73, 257-267.

Leier, CV, DeiCas, L., & Metra, M. (1994). Relevanța clinică și managementul anomaliilor electrolitice majore în insuficiența cardiacă congestivă: hiponatremia; hipokaliemie și hipomagnezemie. Am Heart J, 128, 564-572.

Chandler, SL și Kay, HR (1987). Determinanți clinici ai mortalității și insuficienței cardiace congestive cronice secundare cardiomiopatiei dilatate idiopatice sau ischemice. Am J Cardiol, 59, 634-638.

Rockman, HA, Juneau, C., Chatterjee, K., et al. (1989). Predictori pe termen lung ai decesului subit și scăzut al debitului cardiac în insuficiența cardiacă congestivă cronică secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 64, 1544-1548.

Saxon, LA, Stevenson, WG, Middlekauf, HR și colab. (1993). Predicția morții din insuficiență cardiacă progresivă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 72, 62-65.

Fonarow, GC, Adams, KF, Jr., Abraham, WT, et al. (2005). Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficiența cardiacă acută decompensată: clasificarea și analiza arborelui de regresie. JAMA, 293, 572-580.

Cohn, JN, Johnson, GR, Shabetai, R., et al. (1983). Fracția de ejecție, consumul maxim de oxigen la efort, raportul cardiotoracic, aritmiile ventriculare în norepinefrina plasmatică ca determinanți ai prognosticului în insuficiența cardiacă. Circulație, 87, V15-V116.

DeLemos, JA, Morrow, DA, Bentley, JH, et al. (2001). Valoarea prognostică a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu sindroame coronariene acute. N Engl J Med, 345, 1014-1021.

Ho, KKL, Anderson, KM, Grossman, W., și colab. (1993). Supraviețuirea după debutul insuficienței cardiace congestive. Subiecții studiului inimii Framingham. Circulation, 88, 107-115.

Migrino, RQ, Young, JB, Ellis, SJ și colab. (1997). Relația dintre volumul ventricularului stâng precoce și mortalitatea ulterioară după infarctul miocardic: un substudiu al GUSTO. Circulation, 96, 116-121.

Ostojic, M., Young, JB și Hess, KR (1989). Predicția fracției de ejecție a ventriculului stâng folosind o metodă unică de analiză cu raze X toracice și ECG. Un indice neinvaziv al performanței cardiace bazat pe conceptul de interrelație între volumul inimii și masa. Am Heart J, 117, 590-598.

Mancini, D., Katz, S., Donchez, L., et al. (1996). Cuplarea măsurătorilor hemodinamice cu consumul de oxigen în timpul efortului nu a îmbunătățit stratificarea riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 94, 2492-2496.

Mancini, DM, Eisen, H., Kussmaul, W., și colab. (1991). Valoarea consumului maxim de oxigen la efort pentru momentul optim al transplantului cardiac la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă. Circulation, 83, 778-786.

Batin, PD, Wickens, M., McEntegard, D., et al. (1995). Importanța anomaliilor 509 ale testului funcției hepatice și a predicției mortalității în insuficiența cardiacă cronică. Eur Heart J, 16, 1613-1618.

Adams, KF, Dunlap, SH, Sueta, CA și colab. (1996). Relația dintre gen, etiol- I

ogie și supraviețuire la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică. J Am Coll Cardiol, 28 de ani, I

1781-1788.

Ghali, JK, Weiner, DH, Greenberg, B., și colab. (1997). Are genul un impact asupra?

supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă? Constatări din registrul SOLVD. J Am Coll Cardiol, 29, 246A. CH 34

Mendes, LA, Davidoff, R., Couples, LA, și colab. (1997). Insuficiența cardiacă congestivă la pacienții cu boală coronariană: paradoxul de gen. Am Heart J, 134, 207-212.

Simon, T., Mary-Krause, M., Funck-Brentano, C., et al. (2001). Diferențele de sex în prognosticul insuficienței cardiace congestive; rezultate din Studiul privind insuficiența cardiacă cu bisoprolol (CIBIS II). Circulation, 103, 375-380.

Young, JB, Weiner, DH, Yusuf, S., și colab. (1995). Modele de utilizare a medicamentelor la pacienții cu insuficiență cardiacă: un raport din registrul Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD). South Med J, 88, 514-523.

Bangdivala, SI, Weiner, DH, Bourassa, MG și colab. (1992). Studii ale registrului disfuncției ventriculare stângi. Am J Cardiol, 70, 347-353.

Rich, MW, Becikhman, V., Wittenberg, C., și colab. (1995). O intervenție multidisciplinară pentru prevenirea readmisiei pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 1190-1195.

Hughes, CV, Wong, M., Johnson, G., et al. (1993). Influența vârstei asupra mecanismelor și prognosticului insuficienței cardiace. Circulație, 87, v5-v15.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesch, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității insuficienței cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 314, 1547-1554.

Anchetatorii SOLVD. (1991). Efectul enalaprilului asupra supraviețuirii la pacienții cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse și insuficiență cardiacă congestivă simptomatică. N Engl J Med, 325, 293-302.

Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K., et al. (2008). Actualizare focalizată din 2008, încorporată în ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu boală cardiacă valvulară: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 1998 pentru managementul pacienților cu boală cardiacă valvulară): aprobat de Societatea de Intervenție Cardiovasculară, Societatea de Angajări și Societatea Cardiovasculară și Societatea Cardiovasculară a chirurgilor toracici. Circulație, 118(15), e523-e661.

Ellis, SG, Whitlow, PI, Raymond, RE, et al. (2002). Impactul insuficienței mitrale asupra supraviețuirii pe termen lung după intervenția coronariană percutanată. Am J Cardiol, 89, 315-318.

Ross, J., Jr. (1981). Funcția ventriculară stângă în momentul și tratamentul chirurgical al bolii valvulare. Ann Intern Med, 94, 498-510.

Mason, JW, O'Connell, JB, Herskowitz, A., și colab. (1995). Studiu clinic al terapiei imunosupresoare a miocarditei. Investigatorii studiului pentru tratamentul miocarditei. N Engl J Med, 333, 269-275.

Grogan, M., Redfield, MM, Bailey, KR, et al. (1995). Rezultatul pe termen lung al pacienților cu biopsie a dovedit miocardită. Comparație cu cardiomiopatia dilatativă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 26, 804-815.

Cooper, LT, Jr., Berry, GJ și Shabetai, R. (1997). Miocardita idiopatică cu celule gigantice: istorie naturală și tratament. Grupul de studiu multicentric al miocarditei cu celule gigantice. N Engl J Med, 336, 1860-1866.

Sliwa, K., Fett, J. și Elkayam, U. (2006). Cardiomiopatie peripartum. Lancet, 368, 687-693.

Maron, BJ, McKenna, WJ, Danielson, GK și colab. (2003). Document de consens al experților clinici ACC/ESC privind cardiomiopatia hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 42, 1687-1713.

Pian, MR (2002). Cardiomiopatie alcoolică. Incidență, caracteristici clinice și fiziopatologie. Piept, 121, 1238-1250.

Shan, K., Lincoff, AM și Young, JB (1996). Cardiotoxicitate indusă de antracicline. Ann Intern Med, 125, 47-58.

Desai, A. și Fang, JC (2008). Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție conservată: hipertensiune arterială, diabet, apnee/obezitate în somn, cardiomiopatii hipertrofice și infiltrative. Heart Fail Clin, 4, 87-97.

Canay, M., Hogye, M., Kallai, A., et al. (1995). Cardiomiopatie familială: un prognostic mai rău în comparație cu formele sporadice. Br Heart J, 74, 171-173.

Lip, GY, Felmeden, DC, Li-Saw-Hee, FL, și colab. (2000). Boala cardiacă hipertensivă. Un sindrom complex sau o „cardiomiopatie” hipertensivă? Eur Heart J, 21, 1653-1665.

Vaughn, T. și Bell, DSH (2006). Cardiomiopatie diabetică. Heart Fail Clin, 2, 71-80.

Rubin, LJ și Badesch, DB (2005). Evaluarea și managementul pacientului cu hipertensiune arterială pulmonară. Ann Intern Med, 143, 282-292.

Wang, H., Parker, JD, Newton, GE, şi colab. (2007). Influența apneei de somn asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 49, 1625-1631.

McAlister, FA, Exekowiz, J., Tonelli, M., et al. (2004). Insuficiență renală și insuficiență cardiacă. Implicații prognostice și terapeutice dintr-un studiu de cohortă prospectiv. Tiraj, 109, 1004-1009.

Disalvo, TG, Mathier, M., Semigran, MJ, et al. (1995). Fracția de ejecție a ventriculului drept conservată prezice capacitatea de efort și supraviețuirea în insuficiența cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 25, 1143-1151.

Mehra, MR, Kobashigawa, J., Starling, R., et al. (2006). Listarea criteriilor pentru transplantul cardiac. Ghidurile Societății Internaționale pentru Transplant de Inimă și Plămân pentru îngrijirea candidaților la transplant cardiac. J Heart Lung Transplant, 25, 1024-1124.

Anchetatorii procesului ESCAPE. (2005). Studiu de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare. Procesul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

O'Neil, JO, Young, JB, Pothier, CE, et al. (2005). Consumul maxim de oxigen ca predictor al decesului la pacienții cu insuficiență cardiacă care primesc beta-blocante. Circulation, 111, 2313-2318.

Bittner, V., Weiner, DH, Yusuf, S., și colab. (1993). Predicția mortalității și morbidității cu un test de mers pe șase minute la pacientul cu disfuncție ventriculară stângă. JAMA, 270, 1702-1707.

Strickberger, SA, Conti, J., Daud, EG, et al. (2005). Selectarea pacientului pentru terapia de resincronizare cardiacă. Consiliere științifică AHA. Circulation, 111, 2146-2150.

Brembilla-Perrot, B., Terrier de la Chasse, A., Jacquemin, L., et al. (1997). Electrocardiograma medie a semnalului este de valoare limitată la pacienții cu bloc de ramură și cardiomiopatie în prezicerea tahicardiei ventriculare inductibile sau a decesului. Am J Cardiol, 79, 154-159.

Silverman, ME, Pressel, MD, Brackett, JC, et al. (1995). Valoarea prognostică a semnalului electrocardiogramă medie și QRS prelungit în cardiomiopatia ischemică și nonischemică. Am J Cardiol, 75, 460-464.

Pinski, DJ, Sciacca, RR și Steinberg, JS (1997). Dispersia QT este un marker de risc la pacienții care așteaptă un transplant de inimă. J Am Coll Cardiol, 29, 1576-1584.

Fei, L., Goldman, JH, Prasad, K., et al. (1996). Dispersia QT și variațiile RR pe ECG-uri cu 12 derivații la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatate idiopatice. Eur Heart J, 17, 258-263.

Brouwer, J., van Veldhuisen, D., Manin, T., et al. (1996). Valoarea prognostică a variabilității ritmului cardiac în timpul urmăririi pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată. J Am Coll Cardiol, 28, 1183-1189.

Nolan, JP, Batin, PD, Lindsey, SJ și colab. (1996). Reducerea variabilității ritmului cardiac și a mortalității în insuficiența cardiacă cronică. Circulație, 94, 1498.

Zipes, DP, Camm, AJ, Borggrefe, M., et al. (2006). Ghid ACC/AHA/ESC pentru managementul pacienților cu aritmii ventriculare și prevenirea morții subite cardiace – rezumat. J Am Coll Cardiol, 8(5):e247-346.

Levine, B., Kalmen, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323, 236-241.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Benedict, C., et al. (1996). Nivelurile de citokine proinflamatorii la pacienții cu fracțiune de ejecție ventriculară stângă deprimată: un raport din Studiile privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 27, 1201-1206.

Mann, DL, McMurray, JJ, Packer, M., și colab. (2004). Terapia țintită cu anticitokine la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept. Circulaţie, 109, 1594-1602.

Wood, P. (1936). Viteza de sedimentare a eritrocitelor în bolile de inimă. QJ Med, 36(5), 1-19.

Haber, HL, Leavy, JA, Kessler, PD și colab. (1991). Viteza de sedimentare a eritrocitelor în insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 324, 353-358.

Givertz, MM, & Braunwald, E. (2004). Neurohormoni în insuficiența cardiacă: prezicerea rezultatelor, optimizarea îngrijirii. Eur Heart J, 25, 281-282.

Sa, DD și Chen, HH (2008). Rolul peptidelor natriuretice în insuficiența cardiacă. Curr Heart Fail Rep, 5, 177-184.

De Luca, L., Mebazaa, A., Filippatos, G., et al. (2008). Prezentare generală a agenților farmacologici emergenti pentru sindroamele de insuficiență cardiacă acută. Eur J Heart Fail, 10, 201-213.

Lee, DS, Austin, PC, Rouleau, JL, et al. (2003). Predicția mortalității în rândul pacienților internați cu insuficiență cardiacă: derivarea și validarea unui model clinic. JAMA, 290, 2581-2587.

Aaronson, KD, Schwartz, JS, Chen, TM, et al. (1997). Dezvoltarea și validarea prospectivă a unui index clinic pentru a prezice supraviețuirea la pacienții ambulatori trimiși pentru evaluarea transplantului cardiac. Circulation, 95, 2660-2667.

Brophy, JM, Dagenias, GR, McSherry, F., și colab. (2004). Model multivariat pentru prezicerea mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolice. Am J Med, 116, 300-304.

Lund, LH, Aaronson, KD și Mancini, DM (2003). Prezicerea supraviețuirii la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă severă sub terapie cu beta-blocante. Am J Cardiol, 92, 1350-1354.

Klelling, TM, Joseph, S. și Aaronson, KD (2004). Scorul de supraviețuire a insuficienței cardiace continuă să prezică rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă care primesc beta-blocante. J Heart Lung Transplant, 23, 1414-1422.

Keogh, AM, Baron, DW și Hickie, JB (1990). Ghiduri de prognostic la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică sau cronică evaluați pentru transplant cardiac. Am J Cardiol, 65, 903-908.

Levy, WC, Mozaffarian, D., Linker, DT și colab. (2006). Modelul Seattle Heart Failure: predicție de supraviețuire în insuficiența cardiacă. Circulaţie, 113, 1424-1433.

Mozaffarian, D., Anker, SD, Anand, I., et al. (2007). Predicția modului de deces în insuficiența cardiacă: modelul Seattle Heart Failure. Tiraj, 116, 392-398.

Campana, C., Gavazzi, A., Beruni, C., et al. (1993). Predictorii de prognostic la pacienții care așteaptă transplantul de inimă. J Heart Lung Transplant, 12, 756-765.

Steinhart, B., Thorpe, KE, Bayoumi, AM și colab. (2009). Îmbunătățirea diagnosticului de insuficiență cardiacă folosind un model de predicție validat. J Am Coll Cardiol, 54, 1515-1521.

Poses, RM, Smith, WR, McClish, DK și colab. (1997). Predicțiile de supraviețuire ale medicilor pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă acută. Arch Intern Med, 157, 1001-1007.

Baile, WF, Buckman, R., Lenzi, R., et al. (2000). SPIKES”—un protocol în șase pași pentru transmiterea de vești proaste: aplicații la pacientul cu cancer. Oncolog, 5, 302-311.

Dând vești proaste. Module de învățare pentru formarea competențelor de comunicare în oncologie medicală, Modulul de învățare 2. 2002, pgs. 7-9 (publicare online): http://depts.washington.edu/on cotalk. Accesat la 4 februarie 2010.

CAPITOLUL 35

Evaluarea clinică a insuficienței cardiace

WH Wilson Tang și Gary S. Francis

Insuficiența cardiacă este un sindrom clinic care se manifestă în diferite stadii cu un spectru larg de observații la pat. Prin urmare, evaluarea pacientului cu insuficiență cardiacă poate varia, dar este o sarcină extrem de importantă. Medicul trebuie să folosească perspicacitatea clinică și resursele de laborator în mod corespunzător și cu pricepere. Insuficiența cardiacă seamănă mult cu febra sau anemia, prin aceea că nu trebuie considerată un diagnostic „de sine stătător", ci trebuie descrisă cu cauza (sau cauzele) asociate, cum ar fi boala coronariană, hipertensiunea arterială, boala valvulară sau aritmia. În mod clar, această evaluare nu trebuie să fie o apariție „o singură dată", ci mai degrabă un proces în curs de desfășurare și poate evolua în funcție de modul în care se desfășoară cursul clinic. Informații suplimentare de diagnostic pot fi necesare pentru a susține diagnosticul și pentru a determina mecanismul precis al simptomelor, severitatea problemei, istoria naturală a tulburării și prognosticul pentru un pacient individual.

Din punct de vedere istoric, conceptul clinic de insuficiență cardiacă a fost descriptiv al supraîncărcării de volum (ceea ce poate explica utilizarea comună a termenului „insuficiență cardiacă congestivă"). Astăzi, disponibilitatea măsurilor hemodinamice și imagistice, capacitatea de a cuantifica gradul de insuficiență cardiacă și descrierea anomaliilor morfologice devin din ce în ce mai mult parte a procesului de evaluare clinică la pat. Odată cu adaptarea sistemului de stadializare care se extinde dincolo de prezentarea semnelor și simptomelor insuficienței cardiace, procesul de evaluare necesită implementarea unei combinații de abilități clinice și de laborator complexe. În special, pacienții cu insuficiență cardiacă „preclinică" pot fi identificați numai prin imagistică atentă sau prin alte tehnici care dezvăluie anomalii structurale subiacente. Astfel, plecarea de la o evaluare și un management pur simptomatic în favoarea unei noțiuni de proces de progresie a bolii oferă oportunitatea de a explora cum să evalueze cel mai bine pacienții afectați de această afecțiune.

Acest capitol oferă un cadru larg de evaluare clinică în spectrul insuficienței cardiace pentru a obține o apreciere a modului în care a început insuficiența cardiacă, a modului în care semnele și simptomele se dezvoltă în timp și ritmul în care apar semnele și simptomele. Astfel de informații sunt esențiale pentru determinarea prognosticului și conceperea strategiilor precise de management, terapii specifice și intervenții, inclusiv tratamentul farmacologic, intervenția coronariană percutanată, intervenția chirurgicală și utilizarea dispozitivelor mecanice.

EVALUAREA CLINICĂ A SIMPTOMELOR PREZENTARE: ANTECEDENTUL MEDICAL

Unul dintre primele principii ale evaluării clinice a insuficienței cardiace este acela de a determina dacă pacientul prezintă într-adevăr insuficiență cardiacă. Deși acest lucru poate părea evident și auto-împlinit, prezentând semne și simptome ale inimii

Staging ACC/AHA

CH 35

Clasificarea Asociației

Olmsted

(45+ ani)

IV

**/ Refractar **

12%

34%

50-60 de milioane

Înființat HF

Diagnostic

Risc ridicat pentru dezvoltarea HF

Hipertensiune arterială CAD

Diabet zaharat Istoric familial de cardiomiopatie

/ Etapa finală HF

g 0,2 milioane

/ Simptome marcate în \ repaus în ciuda maximului \

D terapie medicală \

0,2%

22%

Normal 32%

FIGURA 35-1 Stadializarea insuficienței cardiace (IC) și prevalența stadiilor în studiul epidemiologic al județului Olmstead. ACC, Colegiul American de Cardiologie; AHA, Asociația Americană a Inimii; CAD, boala coronariană; VS, ventricular stâng; IM, infarct miocardic. (Datele din partea dreaptă a figurii sunt de la Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW și colab. Prevalența și semnificația prognostică a stadiilor de insuficiență cardiacă: aplicarea criteriilor de stadializare a insuficienței cardiace a Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă în comunitate. Circulație 2007;115:1563-1570.)

hipertrofie, disfuncție ventriculară stângă asimptomatică, disfuncție valvulară asimptomatică sau anomalii ale mișcării peretelui din infarct miocardic anterior. Deoarece insuficiența cardiacă se va dezvolta probabil în aceste stadii incipiente la unii pacienți, trebuie instituită terapia preventivă sau modificarea factorilor de risc, precum și utilizarea precoce a antagoniștilor neurohormonali, inclusiv inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și, în cazuri selectate, p-blocante și terapia cu statine.

Simptomele insuficienței cardiace pot fi bine controlate cu terapia medicală ambulatorie (stadiul C1) sau pot deveni refractare la terapia convențională (stadiul D1). După ce medicul stabilește că simptomele pot fi cauzate de sindromul insuficienței cardiace, revizuirea continuă a stării clinice a pacientului este crucială pentru selectarea și monitorizarea adecvată a terapiei. Este tradițional să se clasifice pacienții după gradul de dizabilitate conform clasificării funcționale a Asociației Inimii din New York (NYHA) (vezi Figura 35-1).3 Deși acest sistem de clasificare este notoriu subiectiv, a rezistat testului timpului și continuă să fie aplicat pe scară largă la pacienții cu insuficiență cardiacă. Mai multe alte sisteme de scoruri clinice au fost dezvoltate pentru a defini insuficiența cardiacă în studiile bazate pe populație (Tabelul 35-2).4 Există o distincție importantă între evaluarea stadială și evaluarea clasificării funcționale: Clasificarea funcțională NYHA se aplică numai

pacienților cu insuficiență cardiacă evidentă (stadiile C și D), iar în timp ce clasa NYHA a unui pacient poate îmbunătăți sau agrava doar stadializarea insuficienței cardiace înainte. Cu alte cuvinte, odată ce starea unui pacient ajunge la stadiul C, chiar dacă pacientul devine asimptomatic cu tratament, starea nu ar fi restabilită B deoarece simptomele s-au manifestat deja.

Ritmul în care insuficiența cardiacă se dezvoltă și progresează poate fi foarte variabil și, uneori, este dificil să se distingă stadiul C de stadiul D. Momentul și necesitatea diferitelor evaluări diagnostice depind, prin urmare, de deciziile privind oportunitatea și momentul intervențiilor specializate (cum ar fi revascularizarea și transplantul cardiac). De exemplu, o femeie tânără cu insuficiență cardiacă decompensată rezultată din miocardită inflamatorie acută poate necesita un diagnostic complet și sprijin circulator mecanic pentru a maximiza șansele de recuperare. În schimb, an

Pacientul vârstnic care are boală valvulară reumatică de lungă durată cu simptome stabile de insuficiență cardiacă și nu a fost supus unei terapii chirurgicale poate beneficia de urmărire clinică de rutină dacă nu există modificări intermediare ale semnelor și simptomelor. Adesea neglijată este preferința pacientului cu privire la efectuarea testelor de diagnosticare și diverselor medicale și

intervențiile chirurgicale, precum și consecințele clinice ale acestora. Acest lucru este deosebit de important la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, ale căror opțiuni se pot limita la îmbunătățirea calității față de durata vieții.5

Când un pacient prezintă pentru prima dată o nouă insuficiență cardiacă sau o insuficiență cardiacă decompensată, identificarea și corectarea unei cauze precipitante este foarte importantă (Caseta 35-1). În unele cazuri, acest lucru este evident (cum ar fi indiscreția alimentară), dar în alte cazuri, poate fi mult mai subtil. Un substudiu prospectiv al unui studiu clinic amplu a demonstrat că cei mai frecventi factori precipitanți ai exacerbărilor insuficienței cardiace au fost nerespectarea restricției de sare (22%), infecțiile pulmonare (15%) și aritmiile (13%). Mai alarmantă este prevalența cauzelor iatrogenice de decompensare, cum ar fi utilizarea de agenți antiaritmici (15%) sau blocante ale canalelor de calciu (13%), sau reduceri inadecvate ale medicamentelor pentru insuficiența cardiacă (10%).0 În plus, diferiți factori precipitanți pot avea, de asemenea, implicații diferite. De exemplu, rezultatele de la 00 la 90 de zile sunt mai slabe pentru decompensarea insuficienței cardiace cauzate de ischemie sau agravarea funcției renale decât pentru cea cauzată de controlul slab al tensiunii arteriale sau aritmie (deoarece acestea din urmă sunt mai probabil să fie reversibile cu un tratament adecvat).7

Au fost depuse multe eforturi pentru a dezvolta o evaluare obiectivă a calității vieții legate de sănătate în insuficiența cardiacă, cum ar fi chestionarul Minnesota Living with Heart Failure8 (caseta 35-2) sau chestionarul Kansas City Cardiomyopathy9 (Tabelul 35-3). Aceste instrumente specifice bolii au fost dezvoltate pentru a îmbunătăți măsurarea stării

de sănătate și a calității vieții; Constatarile ar ajuta medicii sa obtina o perspectiva asupra severitatii bolii sau pentru a cuantifica schimbarile in timp. Multe dintre acestea au fost utilizate în substudii ale studiilor clinice și încep acum să fie încorporate în registrele standardizate ca parte a instrumentelor de evaluare a pacienților și a măsurilor de performanță.

Simptomele cardinale ale insuficienței cardiace sunt dispneea (respirația scurtă) și oboseala care apar fie în repaus, fie la efort, sau în ambele situații. Unii pacienți pot atribui dispneea faptului că nu sunt „în formă” sau chiar „bătrâneței”. Mulți pacienți au trăit cu ea atât de mult timp încât nici măcar nu observă gradul de deteriorare lentă, dar constantă. În schimb, unii pacienți prezintă inițial edem pulmonar acut sever, care poate fi rareori confundat cu orice altă afecțiune. Majoritatea pacienților manifestă insuficiență cardiacă undeva între aceste două extreme, iar cele mai recente actualizări ale ghidului au subliniat că manifestarea clinică poate fi congestie, lipsă de congestie sau lipsă de simptome.1 Ca și în obținerea oricărui istoric medical, multe dintre răspunsuri pot fi evidente doar experților și majoritatea apar în conversații ocazionale privind activitățile vieții de zi cu zi. Un bun exemplu este atunci când pacienții sunt întrebați despre starea lor de lichide și despre aportul de sare din dietă. Majoritatea pacienților insistă că au

TABELUL 35—2 I Criterii de diagnostic pentru insuficiența cardiacă în studiile bazate pe populație

Criteriile Framingham*

Criteriile Boston și scorul clinic NHANES

„Diagnosticul insuficienței cardiace: sunt necesare două criterii majore sau unul major și două criterii minore.

t Criteriile Boston pentru diagnosticul insuficienței cardiace: „cert” (scor 8-12 puncte), „posibil” (scor 5-7 puncte) sau „improbabil” (scor < 4 puncte). Criteriile NHANES-1 pentru diagnosticul insuficienței cardiace: scor > 3 puncte.

De la Rector, TS, Cohn, JN Evaluarea rezultatului pacientului cu chestionarul Minnesota Living with Heart Failure: fiabilitate și validitate în timpul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al pimobendanului. Grupul de cercetare multicentric Pimobendan. Am HeartJ, 1992;124(4):1017-25.

NHANES, Sondaj Național de Sănătate și Nutriție.

a făcut toate eforturile pentru a reduce aportul de sodiu. Cu toate acestea, o revizuire atentă a obiceiurilor lor alimentare poate dezvălui altfel sau pur și simplu ignoranța clară a aportului alimentar încărcat cu sare. Sondarea în specific îi ajută adesea pe medici să înțeleagă mai bine condițiile pacienților și mediul lor imediat. Pacienții pot fi, de asemenea, concentrați asupra oricăror semne și simptome anormale care pot fi atribuite insuficienței cardiace sau efectelor secundare ale tratamentului. Relația bună cu pacienții și familiile acestora este vitală în obținerea de informații cu privire la aderarea la sfaturile medicale și la revizuirea abilităților de a oferi autoîngrijire adecvată.

Dispneea

Dispneea este conștientizarea incomodă a respirației. Când apare în repaus sau la un nivel de activitate fizică la care nu este așteptat, este anormal. Dispneea este un simptom nespecific care apare cu o mare varietate de tulburări cardiace, pulmonare și peretelui toracic. De exemplu, poate rezulta și din anxietate acută, insuficiență coronariană acută și anemie. Pacienții cu insuficiență cardiacă pot manifesta diferite tipuri de dispnee, inclusiv dispnee de efort, ortopnee, dispnee paroxistică nocturnă, dispnee în repaus și, cu edem pulmonar acut, detresă respiratorie. O creștere a frecvenței respiratorii (de obicei > 16 respirații/minut) însoțește de obicei dispneea și poate semnala debutul decompensării acute a insuficienței cardiace stabile.

Mecanismele dispneei, oboselii și intoleranței la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă nu sunt încă bine înțelese, în măsura în care nu sunt doar rezultatul creșterii presiunii capilare pulmonare în pană și a scăderii debitului cardiac. plămânii pot suna clar la o proporţie substanţială a pacienţilor cu dificultăţi de respiraţie şi insuficienţă cardiacă.16

Toți pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să fie interogați cu atenție cu privire la pragul de debut al dispneei în timpul efortului.

CASETA 35-1 Factori care pot precipita agravarea insuficienței cardiace

Ischemie sau infarct miocardic

Excesul de sodiu alimentar sau excesul de lichide Nerespectarea medicamentelor

Supraîncărcare iatrogenă de volum Hipertensiune arterială necontrolată Aritmie

Fibrilație atrială sau flutter

Tahiaritmii ventriculare

Bradiaritmii Condiții comorbide

Febră, infecții sau sepsis

Disfuncție tiroidiană

Anemie

Insuficiență renală

Deficiențe nutriționale (cum ar fi deficiența de tiamină)

Boli pulmonare (boală pulmonară obstructivă cronică, embolie pulmonară, hipoxemie)

Reducerea inadecvată a medicamentelor pentru insuficiența cardiacă Efecte adverse ale medicamentelor

Alcool

Administrarea excesivă de agenți inotropi negativi (cum ar fi blocante ^, blocante ale canalelor de calciu, agenți antiaritmici)

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Tiazolidinedione și alte medicamente care pot provoca retenție de lichide

Corticosteroizi

CASETA 35-2 Chestionarul Minnesota Living With Heart Failure

Insuficiența cardiacă v-a împiedicat să trăiți așa cum v-ați dorit în ultima lună prin:

provoacă umflarea gleznelor, picioarelor etc.?

te face să stai sau să te întinzi să te odihnești în timpul zilei?

vă îngreunează mersul pe jos sau urcatul scărilor?

vă îngreunează munca în casă sau în curte?

fă-ți dificil locurile de plecare departe de casă?

iti ingreuna somnul noaptea?

vă face dificil să relaționați sau să faceți lucruri cu prietenii și familia dvs.?

îți face munca dificilă pentru a-ți câștiga existența?

îngreunându-ți distracțiile recreative, sporturile sau hobby-urile?

îngreunându-ți activitățile sexuale?

te face să mănânci mai puțin din alimentele care îți plac?

te fac să-ți lipsească respirația?

te face obosit, obosit sau fără energie?

te face să stai într-un spital?

te costă bani pentru îngrijiri medicale?

vă oferă reacții adverse de la medicamente?

te face să simți că ești o povară pentru familia sau prietenii tăi?

te face să simți o pierdere a autocontrolului în viața ta?

te face sa te ingrijorezi?

vă este dificil să vă concentrați sau să vă amintiți lucruri?

te face sa te simti deprimat?

TABELUL 35-3 I Chestionarul de cardiomiopatie Kansas City

Vă rugăm să indicați cât de mult sunteți limitat de insuficiența cardiacă (respirație scurtă sau oboseală) în capacitatea dumneavoastră de a face următoarele activități în ultimele 2 săptămâni? (extrem de limitat, destul de puțin limitat, moderat limitat, ușor limitat, deloc limitat sau limitat din alte motive sau nu a făcut activitatea)

Îmbrăcați-vă

Duș/scăldat

Mers 1 bloc pe teren plan

Faceți muncă în curte, treburile casnice sau cărați cumpărături

Urcând o scări fără oprire

Grăbirea sau alergarea (ca pentru a prinde un autobuz)

În comparație cu acum 2 săptămâni, s-au schimbat simptomele insuficienței cardiace (respirație scurtă, oboseală sau umflarea gleznei)? (mult mai rău, puțin mai rău, neschimbat, puțin mai bine, mult mai bine, nu am avut simptome în ultimele 2 săptămâni)

În ultimele 2 săptămâni, cât de mult v-au deranjat următoarele semne/simptome? (extrem de, destul de puțin, moderat, ușor, deloc deranjant; nu există astfel de semne/simptome)

Umflarea picioarelor, gleznelor sau picioarelor

Oboseală

Dificultăți de respirație

În ultimele 2 săptămâni, de câte ori ați avut umflarea picioarelor, gleznelor sau picioarelor când v-ați trezit dimineața? (în fiecare dimineață, de 3 sau de mai multe ori pe săptămână, dar nu în fiecare zi, de 1-2 ori pe săptămână, mai puțin de o dată pe săptămână, niciodată în ultimele 2 săptămâni)

În ultimele 2 săptămâni, în medie, de câte ori oboseala ți-a limitat capacitatea de a face ceea ce îți dorești? (tot timpul, de mai multe ori/zi, cel puțin o dată/zi, de 3 sau de mai multe ori/săptămână, dar nu în fiecare zi, de 1-2 ori/săptămână, mai puțin de o dată/săptămână, niciodată în ultimele 2 săptămâni)

În ultimele 2 săptămâni, în medie, de câte ori ați fost forțat să dormi stând pe un scaun sau cu cel puțin 3 perne pentru a vă sprijini din cauza dificultății de respirație? (în fiecare noapte, de 3 sau de mai multe ori/săptămână, dar nu în fiecare zi, de 1-2 ori/săptămână, mai puțin de o dată/săptămână, niciodată în ultimele 2 săptămâni)

Simptomele insuficienței cardiace se pot agrava din mai multe motive. Cât de sigur ești că știi ce să faci sau pe cine să apelezi dacă insuficiența cardiacă se agravează? (deloc sigur, nu foarte sigur, oarecum sigur, în mare parte sigur, complet sigur)

Cât de bine înțelegeți ce lucruri puteți face pentru a preveni agravarea simptomelor insuficienței cardiace (de exemplu, să vă cântăriți, să urmați o dietă săracă în sare etc.)? (Nu înțeleg deloc, nu înțeleg foarte bine, înțeleg oarecum, în general înțeleg, înțeleg complet)

În ultimele 2 săptămâni, cât de mult ți-a limitat insuficiența cardiacă plăcerea de viață? (extrem de, destul de puțin, moderat, ușor, nelimitat)

Dacă ar trebui să-ți petreci restul vieții cu insuficiența cardiacă așa cum este acum, cum te-ai simți în legătură cu asta? (deloc mulțumit, în mare parte nemulțumit, oarecum mulțumit, în mare parte mulțumit, complet mulțumit)

În ultimele 2 săptămâni, cât de des te-ai simțit descurajat sau căzut la gunoi din cauza insuficienței cardiace? (tot timpul, de cele mai multe ori, ocazional, rar, niciodată)

Cât de mult îți afectează insuficiența cardiacă stilul de viață? Vă rugăm să indicați cum este posibil ca insuficiența dumneavoastră cardiacă să vă fi limitat participarea la următoarele activități în ultimele 2 săptămâni. (sever limitat, limitat destul de mult, moderat limitat, ușor limitat, nu a limitat deloc, nu se aplică sau nu a făcut din alte motive)

Hobby-uri, activități recreative

Lucrul sau efectuarea treburilor casnice

Vizitați familia sau prietenii din casa dvs

Relații intime cu cei dragi

De la Green, CP, Porter, CB, Bresnahan, DR, et al. Dezvoltarea și evaluarea Chestionarului de cardiomiopatie din Kansas City: o nouă măsură a stării de sănătate a insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1245-1255.

516 Ar trebui căutate exemple specifice despre cum și când apare dispneea. Trebuie luat în considerare mecanismul dispneei. Dificultățile de respirație pot fi cauzate de o boală pulmonară concomitentă sau de disfuncția mușchilor respiratori.17 Se crede că creșterea impulsului ventilator sau hiperventilația la efort este o cauză comună a dispneei la pacienții cu insuficiență cardiacă CH 35,18-21, dar mecanismul precis al dispneei nu a fost identificat. Mecanismul creșterii impulsului ventilator la pacienții cu insuficiență cardiacă este multifactorial și incomplet înțeles, dar poate fi legat de creșterea chemosensibilității periferice a mușchilor scheletici și acumularea de acid lactic. Ambele pot duce la hiperpneea exercițiului,22-23 care obosește pacientul în momente din ce în ce mai devreme ale exercițiului. Acest concept este în concordanță cu „ipoteza musculară", conform căreia dispneea la pacienții cu insuficiență cardiacă începe de fapt în mușchii scheletici.22-23 Dispneea de efort poate apărea și atunci când există o presiune de umplere a ventriculului stâng semnificativ crescută.

Mecanisme multiple, complexe, sunt operative în producerea dispneei de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și, probabil, niciun mecanism nu este dominant. Cu toate acestea, răspunsul ventilator crescut la efort în insuficiența cardiacă (cum ar fi creșterea frecvenței respiratorii în raport cu cantitatea de efort) este corelat cu modificări hemodinamice,24 în timp ce absorbția maximă de oxigen ventilator (Vo2) nu este. Conform teoriei dominante a răspunsului ventilator la efort crescut al insuficienței cardiace, creșterile debitului de dioxid de carbon în raport cu consumul maxim de oxigen conduc la tamponarea bicarbonatului și la acumularea de acid lactic.23 Acidul lactic se acumulează la niveluri relativ scăzute la pacienții cu insuficiență cardiacă și acționează ca un stimul suplimentar pentru respirație. Această acumulare poate contribui, de asemenea, la senzația de dispnee. La unii pacienți, există și o creștere a spațiului mort al căilor respiratorii din cauza perfuziei reduse a țesutului pulmonar ventilat, ceea ce duce la schimbul ineficient de gaze. În ciuda acestui fapt, concentrația arterială de dioxid de carbon este condusă la niveluri scăzute în timpul exercițiilor de vârf la majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă. Conform „ipotezei musculare" a dispneei de efort, chemoreceptorii periferici (adică mușchiul scheletic) sunt stimulați de niveluri mai mari de oxigen arterial și concentrații de dioxid de carbon în insuficiența cardiacă, ceea ce duce la supraactivarea ergoreflexelor.25 Această supraactivare crește atât impulsul ventilator, cât și activitatea sistemului nervos simpatic. Antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă poate reduce activitatea exagerată de ergoreflex și, prin urmare, poate îmbunătăți răspunsul la efort.26 În mod clar, dispneea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă este complexă, multifactorială și nu doar un rezultat al presiunilor de umplere crescute. Mecanismele de control reflex care implică inima, plămânii, creierul și mușchii scheletici și o acumulare de acid lactic în mușchii care lucrează sunt probabil implicate; ar duce la un răspuns ventilator crescut la efort.

Oboseală

Ca și în cazul dispneei, mecanismul de oboseală la pacienții cu insuficiență cardiacă este incert. Oboseala cardiacă s-a presupus a fi pur și simplu un rezultat al debitului cardiac scăzut, dar din 2000, a devenit clar că anomaliile mușchilor scheletici și alte afecțiuni comorbide noncardiace, cum ar fi anemia, pot contribui la oboseală. Anomaliile fosfaților de mare energie în mușchii scheletici ai pacienților cu insuficiență cardiacă sunt bine documentate (vezi și capitolul 19),27-31 chiar și în prezența fluxului sanguin regional normal.29 Oboseala musculară este legată de depleția anormală a fosfocreatinină, acidoză sau ambele în mușchiul care lucrează. Regenerarea anaerobă a adenozin trifosfat (ATP) este afectată în mușchii scheletici ai pacienților cu insuficiență cardiacă. Există, de asemenea, o schimbare în distribuția fibrelor: procentul fibrelor Ilb cu contracție rapidă, glicolitice, ușor obosibile este crescut.27 Pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă modificări histologice majore ale mușchilor scheletici și modificări biochimice,32 inclusiv dezvoltarea atrofiei mușchilor scheletici.33. oboseala generează inactivitate suplimentară, ceea ce duce la o decondiționare suplimentară și la o grad mai mare de dizabilitate. În stadiile târzii ale insuficienței cardiace, debitul cardiac scăzut și anemia asociată bolilor cronice contribuie probabil și la oboseală. Pacienții care sunt ambulatori cu insuficiență cardiacă ar trebui încurajați să rămână activi din punct de vedere fizic,37,38, iar participarea la un program de antrenament structurat poate îmbunătăți toleranța la efort39-41.

Alte simptome ale insuficienței cardiace

Un pacient ocazional cu insuficiență cardiacă prezintă palpitații, amețeli sau chiar sincopă sinceră. Din experiența autorilor, acest lucru este neobișnuit. Cu toate acestea, blocul cardiac, aritmiile cu colaps circulator sau chiar fibrilația atrială sau bătăile premature pot fi o trăsătură de prezentare a insuficienței cardiace, care este mai ales frecventă în afecțiuni specifice, cum ar fi miocardita acută, cardiomiopatia sarcoidă sau boala Chagas. Durerea în cadranul superior drept cauzată de congestie hepatică acută sau de sațietate precoce poate fi un alt simptom prezent. Simptomele de prezentare suplimentare pot include angina pectorală nocturnă, pierderea în greutate (creșterea în greutate este mai frecventă) și tuse. Alte semne și simptome de insuficiență cardiacă sunt de obicei prezente. Uneori, simptomele insuficienței cardiace sunt mai subtile și sunt adesea diagnosticate greșit ca „bronșită” (tuse uscată productivă), „astm” (suier datorat astmului cardiac) sau „insomnie” (respirația Hunter-Cheyne-Stokes). Multe anomalii endocrine pot fi asociate cu insuficienta cardiaca si pot fi tratate. La persoanele asimptomatice nu este neobișnuit ca cardiomegalia să fie diagnosticată pe o radiografie toracică de rutină sau ca blocul de ramură stângă sau aritmia să fie detectată pe o electrocardiogramă; ambele situații sunt precursoare ale dezvoltării insuficienței cardiace și a disfuncției cardiace.

EVALUAREA CLINICĂ A SEMNELOR DE PREZENTARE: EXAMENUL FIZIC

O examinare fizică atentă este întotdeauna justificată în evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă. Scopul examinării este de a ajuta la determinarea cauzei și severității insuficienței cardiace. Obținerea de informații suplimentare despre profilul hemodinamic,

documentarea răspunsului la terapie și determinarea prognosticului sunt obiective suplimentare importante ale examenului fizic.

Inspecţia generală a pacientului

Diagnosticul de insuficienţă cardiacă este relativ simplu prin istoricul medical simplu și examenul fizic. Nu este neobișnuit ca un medic cu experienţă să simtă severitatea sindromului de insuficienţă cardiacă în primele minute de la intrarea în camera de examinare, la întâlnirea cu pacientul și la observarea pacientului cu atenţie. Pacienţii spitalizaţi au adesea o respiraţie dificilă sau inconfortabilă. Este posibil să nu reușească să termine o propoziţie din cauza lipsei de aer. Starea culcat poate fi dificilă din cauza ortopneei. Uneori sunt observate semne respiratorii alterate, cum ar fi tusea, respiraţia Hunter-Cheyne-Stokes și cianoza. Cianoza periferică, care este limitată la pielea expusă, indică de obicei o perfuzie inadecvată sau un debit cardiac scăzut. Spre deosebire de aceasta, cianoza centrală este mai puţin frecventă, dar când apare, se găsește predominant în limbă, uvulă și mucoasa bucală; prezenţa acestuia indică şunt intracardiac sau intrapulmonar. Unii pacienţi prezintă cașexie, un aspect deosebit de sărac

semn de prognostic. Prezenţa edemului periferic sever și a ascitei sunt evidente la inspecţia vizuală.

Examinarea pulsului arterial este foarte importantă. Trebuie remarcată absenţa impulsurilor, precum și caracterul pulsului detectat. Pulsus alternans (o bătaie puternică care alternează cu o bătaie slabă), deși neobișnuit, este practic diagnostic pentru insuficienţa cardiacă avansată severă. Pulsus paradoxus (o diminuare substanţială a amplitudinii pulsului arterial în timpul inspiraţiei) se găsește în tamponada pericardică. De obicei, se confirmă prin măsurarea atentă a tensiunii arteriale în timpul fazelor de inspiraţie și expiraţie. Pulsus paradoxus este de asemenea observat la o pacientă ocazională cu astm bronşic sever, embolie pulmonară, sarcină sau obezitate marcată și la pacienţii cu sindromul venei cave superioare. Pacienţii cu stenoză aortică pot avea o creștere a pulsului carotidian diminuată, în timp ce pacienţii cu insuficienţă aortică cronică severă manifestă pulsuri accentuate și o serie de constatări legate de un volum sistologic mare. Pulsurile periferice pot fi absente la pacienţii cu coarctaţie a aortei. Prin urmare, o evaluare amănunţită a pulsurilor este întotdeauna justificată.

Evaluarea stării volumului pacientului

Caracteristicile pertinente ale examenului fizic cardiac, cum ar fi distensia venoasă jugulară și congestia tisulară, sunt deosebit de importante în evaluarea precisă a pacientului cu insuficienţă cardiacă. Poate fi utilă dihotomizarea semnelor de insuficienţă cardiacă ca cele de supraîncărcare de volum și cele de debit cardiac scăzut (vezi Figura 35-3).42 Semnele de supraîncărcare de volum includ creșterea distenţiei venoase jugulare, unde V proeminente, ritm cardiac de galop (sau al treilea zgomot cardiac [S3]), raluri și revărsat pleural, anasarca, ascită și edem. Ocazional, este prezentă organomegalie specifică; exemplele includ

ficatul mărit și uneori sensibil, splina mărită (rar) și cardiomegalie. Conform studiului Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE)43, prezența ortopneei și a creșterii distenției venoase jugulare poate fi utilă pentru detectarea presiunilor de umplere intracardiacă crescute, în timp ce o evaluare globală a perfuziei inadecvate („profilul rece”) poate fi utilă pentru detectarea indicelui cardiac redus.

În ciuda utilizării istorice a termenului de insuficiență cardiacă congestivă, nu este neobișnuit ca pacienții cu insuficiență cardiacă avansată să nu demonstreze în mod constant nicio dovadă de supraîncărcare de volum.16 Din motive neclare, astfel de pacienți nu

par să rețină cantități semnificative de sare și apă; prin urmare, 517 sunt supuși supradiurezei, ceea ce duce în unele cazuri la azotemie prerenală. Pacienții trebuie examinați în timp ce sunt întinși, cu capul înclinat la 45 de grade. Medicul njj] ar trebui să examineze un pacient din partea dreaptă a pacientului (tradiția osleriană). Cea mai importantă evaluare a stării volumului este examinarea atentă a presiunii CH 35 venoase jugulare; din nefericire, aceasta este oarecum o artă pierdută.16-44-45 Este important de înțeles că presiunea venoasă jugulară reflectă adesea presiunile de umplere din stânga și din dreapta, dar că un număr substanțial de pacienți cu insuficiență cardiacă au presiuni de umplere intracardiacă relativ normale și nu există vene de gât dilatate. La pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară, presiunea venoasă jugulară poate fi normală atunci când pacientul este întins cu capul înclinat la 45 de grade, dar se ridică la niveluri anormale cu compresie în cadranul superior drept. Acesta este denumit reflux hepatojugular. Pentru a provoca acest semn, cadranul superior drept trebuie comprimat ferm, treptat și continuu timp de 1 minut, în timp ce venele gâtului sunt observate. Prezența refluxului hepatojugular care se disipează foarte lent la eliberarea presiunii mâinii este un semn că presiunile de umplere intracardiacă sunt crescute anormal.46

În ciuda lipsei frecvente de plângeri abdominale, unii pacienți acumulează lichid sub formă de ascită sau edem visceral. Examinarea abdomenului trebuie efectuată pentru a determina prezența ascitei, hepatosplenomegaliei sau a ficatului pulsatil, sensibil. Splenomegalia este rară în insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, hepatomegalia este frecventă, iar congestia acută poate duce la sensibilitate destul de severă în cadranul superior drept, care imită colecistita. Ocazional, pacienții cu decompensare acută și durere severă în cadranul superior drept pot merge chiar la sala de operație pentru colecistectomie cu suspiciunea de colecistită acută, unde problema reală se constată a fi congestia hepatică acută. Nivelurile transaminazelor hepatice sunt adesea crescute în timpul congestiei pasive acute, iar în insuficiența cardiacă dreaptă severă, nivelurile factorilor de coagulare și bilirubina totală pot fi crescute. Creșterea presiunii intra-abdominale a fost recunoscută la pacienții cu congestie și insuficiență cardiacă decompensată, ceea ce ilustrează în continuare dovezile și impactul hemodinamic al congestiei abdominale.47

Pot fi prezente pulsații precordiale normale, hiperdinamice sau susținute. Cardiomegalia tinde să deplaseze punctul de impuls maxim, care este susținut și în cazurile de hipertrofie

severă a ventriculului stâng. Examenul fizic al pulsației precordiale este însă inadecvat pentru evaluare

NU Da

Perfuzie scăzută în repaus

Dovezi posibile de perfuzie scăzută:

Presiune îngustă a pulsului Extremităților răcoritoare

somnoroșă/obtunded cu inhibitor ECA

Sodiu seric scăzut. Disfuncție renală

FIGURA 35-3 Prezentarea clinică a sindromului de insuficiență cardiacă acută bazată pe congestie și perfuzie. (Din Nohria, A., Lewis E., Stevenson, LW (2002).

Managementul medical al insuficienței cardiace avansate. JAMA, 287, 628-640.)

518 gradul de disfuncție ventriculară stângă. La unii pacienți, un al treilea zgomot cardiac este audibil și palpabil la vârf. Pacienții I cu ventriculi drepti măriți sau hipertrofiați pot avea un impuls parasternal stâng susținut și prelungit care se extinde pe tot parcursul sistolei.

Un al treilea zgomot cardiac (sau ritmul galopului) este cel mai frecvent prezent CH 35 la pacienții cu suprasolicitare de volum care au tahicardie și tahipnee. Poate fi absentă la mulți pacienți cu insuficiență cardiacă avansată, dar prezența unui al treilea zgomot cardiac poate semnifica compromis hemodinamic sever.48 Suflurile de insuficiență mitrală și tricuspidiană sunt prezente frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată, deși regurgitarea severă este frecvent prezentă în absența unui suflu audibil. Prezența distensiei venoase jugulare și a unui al treilea zgomot cardiac implică un prognostic nefavorabil49 și progresia bolii50 și trebuie întotdeauna căutate și înregistrate în note.

Interesant este faptul că semnele de congestie pulmonară (cum ar fi rale, edem pulmonar și presiune venoasă jugulară crescută) sunt frecvent absente chiar și la pacienții cu presiune crescută a capilarului pulmonar.16 Similar pacienţilor cu stenoză mitrală de lungă durată, pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, severă au tendința de a avea un drenaj limfatic robust al spațiilor interstițiale pulmonare. Absența ralelor nu exclude edemul pulmonar iminent și uneori pot fi necesare măsurători hemodinamice directe. În schimb, tahipneea (şi în unele cazuri extreme, hipoxia) este adesea asociată cu o congestie pulmonară semnificativă.

O creștere a volumului circulant este adesea asociată cu dovezi de activitate adrenergică excesivă. Aceste dovezi includ diaforeza, tahicardia, paloarea și răceala extremităților. Sistemul nervos adrenergic este activat în mod similar în timpul debitului cardiac scăzut. Ameliorarea congestiei este întotdeauna un obiectiv principal important în managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică; astfel identificarea stării de suprasarcină de volum este o etapă critică în examinarea fizică.51

Semne ale debitului cardiac scăzut

Pacienții aflați într-o stare de debit scăzut pot prezenta o mare varietate de semne clinice (de la piele rece, uscată, paloare sau cianoză periferică până la culoarea, căldura și aspectul normal). În unele cazuri, pulsurile pot fi diminuate și tensiunea arterială poate fi scăzută cu o presiune îngustă a pulsului. Unii pacienți nu prezintă practic niciun semn de flux sanguin inadecvat, în ciuda unui debit cardiac scăzut. Ele pot fi alerte și receptive din punct de vedere cognitiv, în ciuda scăderii extreme a indicelui cardiac (adică, <1,5 L/min/m2). Această constatare este probabil legată de capacitatea remarcabilă a corpului de a redistribui fluxul către organele vitale (inclusiv creierul) în prezența unui debit cardiac foarte scăzut. În contrast, cu șoc cardiogen acut (de exemplu, infarct miocardic acut), pacienții pot dezvolta piele rece, paloare, modificări ale stării mentale sau deficite cognitive, oligurie, cianoză periferică și hipotermie. Pulsus alternans, dacă este prezent, este practic patognomonic al unei stări de eficiență scăzută52, dar este observat mai des la pacienții cu boli terminale. Tahicardia compensatorie (în special la pacienții tineri) și tensiunea

arterială scăzută sunt mai frecvente în stabilirea semnelor și simptomelor profunde ale insuficienței cardiace și sunt îngrijorătoare în stările cu debit scăzut. Evaluarea clinică a perfuziei inadecvate poate produce constatări rezonabil de precise.43

Semne de Cașexie (vezi și Capitolul 21)

Importanța cașexiei la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal sever este în prezent subiectul unor cercetări intense.53-54 Se crede că pierderea neintenționată în greutate și cașexia prevestesc un prognostic foarte prost. Deși mecanismul cașexiei nu este pe deplin înțeles, acesta poate fi legat de diferite citokine, inclusiv factorul de necroză tumorală a, ale cărui niveluri sunt cunoscute a fi crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă cu prognostic slab.55

EVALUARE DE LABORATOR A PACIENTULUI CU INSUFICIENTIA CARDIACA

După cum se arată în tabelele 35-4 și 35-5, sensibilitatea diagnostică și specificitatea istoricului clinic și a examenului fizic pentru diagnosticarea pacienților cu insuficiență cardiacă sunt relativ slabe. Din acest motiv, testele de laborator și-au asumat un rol din ce în ce mai mare în stabilirea diagnosticului de insuficiență cardiacă.

Evaluare biochimică: testarea biomarkerilor (vezi și capitolul 37)

Se recomandă ca pacienții cu insuficiență cardiacă cu debut nou să fie supuși unei baterii de teste de laborator de rutină atunci când afecțiunea este diagnosticată pentru prima dată. Acest lucru este recomandat și pacienților cu insuficiență cardiacă cronică și decompensare acută, când există o modificare a intervenției terapeutice, sau în monitorizarea periodică a stabilității clinice. Foarte des, un panou metabolic de bază care include măsurarea electroliților și a markerilor renali este util, uneori cu teste suplimentare ale funcției tiroidiene sau hepatice sau măsurarea markerilor de control glicemic sau lipidic.56-57 Recunoașterea anemiei la pacienții cu insuficiență cardiacă care au un prognostic prost a determinat și evaluarea periodică a nivelului hemoglobinei, dar unii pacienți pot avea profiluri reversibile58 și anormalități ale fierului.

Mai mulți biomarkeri cardiaci pot furniza informații de diagnostic și prognostic incremental, cum ar fi peptida natriuretică (BNP) (creier) și troponina cardiacă.59 BNP și fragmentul său amino-terminal (NT-proBNP) în special au oferit o utilitate importantă de diagnostic pentru insuficiența cardiacă în cadrul clinic acut (Figura 35-4). Există încă studii clinice în curs de desfășurare pentru a determina caracterul adecvat al utilizărilor lor în terapia de ghidare, deoarece studiile clinice care susțin medicamentele și dispozitivele au primit aprobarea lor înainte de adoptarea pe scară largă a testării biomarkerilor. Testarea markerilor de inflamație (cum ar fi viteza de sedimentare a eritrocitelor, proteina C reactivă sau alți markeri specifici de boală reumatologică) poate fi uneori utilă în demascarea miocarditei sau a altor cauze inflamatorii, dar măsurătorile de rutină nu au fost încă adoptate. acest punct. Alți biomarkeri măsurați în mod obișnuit indică funcția renală

(nivelurile de azot din ureea din sânge și creatinina serică), echilibrul electrolitic (nivelul de sodiu și potasiu), procesul oxidativ (nivelul de acid uric), funcția hepatică (nivelul total de bilirubină, nivelul aminotransferazei, timpul de protrombină) și starea hematologică (hemoglobina, lățimea distribuției globulelor roșii); majoritatea sunt indicatori prognostici importanți ai severității bolii. Utilizarea evaluării biomarkerilor cardiaci în insuficiența cardiacă este discutată în continuare în capitolul 37.

Evaluare electrocardiografică: Electrocardiografie

Evaluarea electrocardiografică rămâne un test de laborator valoros și disponibil pe scară largă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. O electrocardiogramă trebuie obținută și studiată în mod obișnuit pentru dovezi ale modificărilor structurale subiacente (de exemplu, hipertrofie ventriculară stângă, infarcte miocardice anterioare), pentru anomalii de ritm ca cauză sau consecință a decompensării insuficienței cardiace (de exemplu, fibrilație atrială, bătăi ectopice frecvente sau alte aritmii susținute, cum ar fi blocuri de aritmie sau abducție de ramuri abundente). întârzieri de conducere intraventriculară) care pot duce la asincronie electrică. În mod frecvent, monitorizarea Holter sau monitorizarea evenimentelor pot ajuta la detectarea unor astfel de anomalii.

Intervalul QT trebuie remarcat deoarece multe tipuri de terapie pot prelungi și mai mult intervalul QT și pot provoca aritmii letale. La pacienții care au fost supuși terapiei de resincronizare cardiacă (CRT), modificările acute ale complexului sau structurii QRS pot semnifica, de asemenea, modificări de ritm sau de programare subiacente (deși astfel de modificări pot duce sau nu la inversarea remodelării cardiace și nu sunt o condiție prealabilă pentru ameliorarea simptomatică). Prezența bătăilor ectopice, deși benigne în majoritatea cazurilor, poate duce și la insuficiență cardiacă atunci când sarcina este mare.

Evaluare morfologică: radiografia toracică, ecocardiografia și imagistica prin rezonanță magnetică (vezi și capitolul 36)

Autorii consideră că radiografia toracică rămâne importantă în evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă. Dovezile radiografice ale congestiei pulmonare pot preceda prezența raliilor. Examinarea atentă a dimensiunii și formei cardiace, precum și a vascularizației pulmonare, rămâne parte a evaluării de rutină a tuturor pacienților cu insuficiență cardiacă. La beneficiarii implantării CRT, vederile posteroanterioare și laterale ale radiografiilor toracice pot ajuta la determinarea stării inadecvate.

Din Harlan WR, Oberman A, Grimm R, et al. Insuficiența cardiacă congestivă cronică în boala coronariană: criterii clinice. Ann Intern Med 1977;86:133-138.

poziționarea derivației ventriculare care poate contribui la simptome persistente (Figura 35-5).

Evaluarea ecocardiografică rămâne un instrument de diagnostic esențial pentru evaluarea structurii și funcției cardiace. Accentul a fost în mod tradițional pe fracția de ejecție a ventriculului stâng, iar gradul de dilatare (sau hipertrofie) a camerei subiacente poate fi trecut cu vederea. De fapt, rareori se recunoaște că estimarea volumului stroke efectiv (adică, fracția de ejecție în raport cu volumul diastolic final al ventriculului stâng) este mai adecvată pentru a determina dacă semnele și simptomele pot fi explicate de cauze cardiace. Prin urmare, dimensiunea camerei este un indicator important al progresiei compensatorii a bolii și al tendinței de recuperare pe termen lung. Alte aspecte ale dilatării camerei pot duce la regurgitare valvulară (din dilatarea inelară) sau asincronie mecanică din întârzierile prelungite ale conducerii interventriculare și intraventriculare. Estimările studiului Doppler ale presiunii sistolice în ventricul drept sau artera pulmonară sunt surogate utile pentru măsurătorile hipertensiunii pulmonare. Modelele Doppler ale fluxului venei mitrale, tricuspidiene și pulmonare pot oferi estimări ale presiunilor intracardiace și ale stadializării diastolice, iar indicii Doppler tisulare pot caracteriza anomaliile miocardice legate de disfuncția diastolică și fiziologia restrictivă.

Utilitatea clinică a evaluării disincroniei mecanice rămâne dezbătută. Mărirea atriului stâng și hipertrofia ventriculară stângă sunt constatări frecvente în insuficiența cardiacă diastolică, în timp ce obstrucția căii de evacuare a ventriculului stâng (în repaus sau provocată de nitritul de amil), cauzată de hipertrofia asimetrică a septului sau de mișcarea anterioară sistolica a foiței mitrale, poate apărea în cadrul cardiomiopatiei hipertrofice. Prezența trombului în apendicele ventricularului stâng sau atriul stâng sau apendicele atriului stâng poate fi un indicator surogat al stării scăzute a debitului cardiac și ar trebui să justifice o evaluare agresivă. Prezența anomaliilor de mișcare a peretelui sau a anomaliilor structurii și performanței cardiace sunt semne distinctive evidente ale insuficienței cardiace în stadiul B. Acest subiect este discutat în continuare în capitolul 36.

Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a fost considerabil utilă în evaluarea morfologică și funcțională a inimii. În prezent, însă, această tehnologie este folosită în principal pentru a obține informații suplimentare. RMN cardiac, ca și ecocardiografia, necesită vizualizare în mai multe planuri oblice ale inimii. Tehnicile imagistice sunt concepute pentru a face sângele întunecat sau luminos și pentru a descrie diferite aspecte ale mișcării, fluxului și perfuziei (Figura 35-6). Au fost utilizate diferite tehnici pentru evaluarea funcției cardiace cu RMN. Magnetic nou

Notă: PPV = valoare predictivă pozitivă, NPV = valoare predictivă negativă.

A tăia calea,

Notă: PPV = valoare predictivă pozitivă, NPV = valoare predictivă negativă.

FIGURA 35-4 Curbele caracteristice operatorului receptor pentru acuratețea diagnosticului pentru peptida natriuretică de tip B (BNP) (stânga) și peptida natriuretică de tip amino-terminală pro-B (NT-proBNP) (dreapta). CHF, insuficienta

cardiaca congestiva; Ve, ventilație; Vco2, producție de dioxid de carbon. (Stânga, De la Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, și colab. Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip B în diagnosticul de urgență al insuficienței cardiace. N Engl J Med 2002;347:1 61-1 67. Dreapta, De la Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin N-terminal de investigație și colab. studiul Departamentului de Urgență (PRIDE) Am J Cardiol 2005;95:948-954.)

FIGURA 35-5 Plasarea corespunzătoare a derivațiilor (săgeți) pentru terapia de resincronizare cardiacă în radiografia toracică.

secvențele de rezonanță permit studiul mișcării cardiace (marcajul miocardic, viteza fluxului sanguin (metoda de contrast de fază) și cicatricile miocardice (tehnica de îmbunătățire tardivă), iar modelele specifice pot indica prezența bolilor infiltrative (cum ar fi amiloidoza, sarcoidoza, hemacromatoza) sau miocardita (vezi și capitolul 36).

Evaluare ischemică: viabilitatea miocardică și anatomia coronariană (vezi capitolele 23 și 36)

Boala coronariană este cauza insuficienței cardiace la aproximativ două treimi dintre pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și până la o treime dintre pacienții cu cardiomiopatie nonischemică suferă de dureri toracice care imită angina (vezi și capitolul 23). eșec de lucru.61-62

Pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și boală coronariană severă au, prin definiție, cardiomiopatie ischemică, iar în unele cazuri această reducere a funcției miocardice poate fi îmbunătățită prin intervenție coronariană percutanată (PCI) sau revascularizare chirurgicală. Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă ar trebui considerați candidați pentru angiografia coronariană diagnostică pentru a determina dacă este prezentă o boală coronariană semnificativă, în special la pacienții pentru

cărora revascularizarea este adesea foarte benefică. Acest lucru rămâne în mod clar foarte controversat deoarece o astfel de procedură invazivă poate să nu fie necesară la majoritatea pacienților cu un istoric clinic bun și la care suspiciunea clinică de insuficiență cardiacă este scăzută din cauza lipsei factorilor de risc cardiovascular. Cu toate acestea, boala coronariană poate să nu fie ușor de prezis din istoricul medical, rezultatele examinării fizice și ecocardiogramă.63 Pentru un pacient care are angină pectorală și insuficiență cardiacă, se poate face un argument și mai convingător pentru efectuarea angiografiei coronariene diagnostice. Pe de altă parte, boala coronariană severă și funcția ventriculară stângă redusă sunt prezente, dar simptomele anginoase sunt minime, demonstrarea viabilității miocardice este de o importanță capitală (și este discutată în capitolul 37). De asemenea, evaluarea diagnostică pentru boala coronariană oferă doar un „instantaneu” în momentul evaluării, iar bolile aterosclerotice pot progresa în timp, ducând la ischemie progresivă.

În cazul RMN cardiac, evaluarea viabilității miocardice este de cea mai mare importanță pentru a detecta miocardul ischemic, dar viabil, pentru potențiale intervenții terapeutice. La pacienții cu insuficiență cardiacă, dintre care 60% până la 70% suferă de boală coronariană, aceste tehnici sunt utile pentru stratificarea terapeutică și prognostică. RMN-ul cu amplificare tardivă a devenit un instrument pentru determinarea dimensiunii leziunii la pacienții cu infarct miocardic. Relația spațială și temporală măsurată prin absorbția și eliberarea diferențială a materialului de contrast în țesutul viabil față de țesutul cicatricial poate furniza locația, precum și întinderea cicatricii.

Evaluare funcțională: Testare de efort cardiopulmonar (vezi capitolul 57)

Pentru multe activități din viața de zi cu zi, o cerință fundamentală este capacitatea de a efectua muncă aerobă. Capacitatea funcțională este de obicei măsurată în echivalenți metabolici (MET) unde 1 MET reprezintă 3,5 ml de O2/kg/min. Testul de efort este un instrument valoros în diagnosticul și evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă38 (Tabelul 35-6). S-a recunoscut de mult timp că istoricul simplu și examenul fizic, precum și diferitele sisteme subiective de clasificare funcțională, pot fi prea nespecifice și relativ insensibile. Prin urmare, testarea la efort poate adăuga o precizie substanțială în evaluarea inițială a pacientului cu insuficiență cardiacă. Acest lucru este valabil mai ales atunci când

transplantul cardiac este o considerație sau când sunt necesare informații cantitative privind evaluarea dizabilității unui pacient individual.

Scopul principal al testului de efort metabolic este de a determina în mod obiectiv starea funcțională și prognosticul pacientului (vezi și capitolul 57). Testarea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost aplicată pentru prima dată pe scară largă la sfârșitul anilor 1970 pentru a testa răspunsul pacienților la diferite terapii medicamentoase.13 Deși a devenit evident că răspunsul efortului la terapia medicamentoasă pe termen scurt nu este predictiv pentru eficacitatea medicamentului pe termen lung64, din aceste studii au apărut informații utile cu privire la modul de măsurare a gradului de dizabilitate mai precis. Mai recent, testarea la efort a fost folosită pentru a evalua severitatea insuficienței cardiace și pentru a ajuta la determinarea prognosticului pentru pacienții individuali. În retrospectivă, a devenit clar că măsurătorile Vo2 de vârf și panta raportului dintre ventilație (Ve) și producția de dioxid de carbon (Vco2) (Ve/Vco2) sunt predictori puternici de prognostic. S-a demonstrat, de asemenea, că îmbunătățirea în serie a vârfului Vo2, fie ca răspuns la terapie, fie care apare spontan, are valoare prognostică.65 Cu toate acestea, panta Ve/Vco2 rămâne cel mai puternic predictor al prognosticului, mai bine chiar decât vârful Vo2.66 Utilitatea estimării debitului cardiac în timpul testelor standard de efort metabolic este sub investigație intensă.67

Testele de efort metabolic sunt utile pentru a determina dacă inima sau plămânii cauzează dispneea. Ventilația crescută (Ve) în ceea ce privește producția de dioxid de carbon este o constatare distinctă a pacienților cu insuficiență cardiacă66-68 (Figura 35-7). Panta raportului Ve/Vco2 oferă informații prognostice importante, poate chiar mai mult decât Vo2.68-69 Cu toate acestea, creșterea pantei Ve/Vco2 observată la pacienții cu insuficiență cardiacă este nespecifică70; poate fi de asemenea anormal de abruptă la pacienții cu boală pulmonară primară.71

Evaluarea capacității funcționale se realizează de obicei pe o bandă de alergare motorizată sau pe un ergometru pentru bicicletă staționară. Capacitatea functionala poate fi estimata sau masurata direct prin metode de schimb de gaze (Vo2) de la cel mai inalt nivel de lucru atins. Estimările capacității funcționale, cum ar fi durata exercițiului, sunt mai puțin fiabile decât măsurătorile directe ale schimbului de gaze. Vârful Vo2 și pragul de ventilație anaerobă sunt

foarte reproductibil și de aceea recomandat pentru evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă.38 Vo2 maximă este standardul utilizat în prezent de majoritatea laboratoarelor. Cu toate acestea, testul de efort maxim are limitări bine-cunoscute în stabilirea insuficienței cardiace.72 Deoarece pacienții au în general un nivel redus de activitate fizică, vârful Vo2 poate să nu fie un indicator relevant al capacității de efort zilnic. Testele de mers pe jos de 6 minute sau cu navetă, pe de altă parte, sunt mai simple și nu necesită echipament special.73-74 Simpla evaluare a duratei exercițiului poate oferi, de asemenea, informații importante de prognostic. Cu toate acestea, este controversat dacă aceste teste de efort

submaximale sunt predictori precisi de prognostic75-76, în măsura în care rezultatele pot depinde de motivația pacientului și de entuziasmul operatorului. Punctul de prag aerobic este, totuși, insensibil la motivația pacientului. În acest sens, testarea la efort submaximală poate fi un test ideal al capacității de activitate zilnică, dar nu există un acord uniform asupra modului de realizare cel mai bine. O primă utilizare a testelor de efort metabolic este în evaluarea pacienților pentru transplant de inimă. Un vârf de Vo2 de peste 14 ml/kg/min este considerat „prea bine” pentru transplant în multe centre.77 Deoarece această informație a fost derivată de la o populație relativ în vârstă înainte de utilizarea pe scară largă a blocantelor P-adrenergice, acest criteriu a pus unele probleme indivizilor mai tineri, la care capacitatea funcțională extrem de slabă nu este sub acest interval de limită. În cele mai recente ghiduri despre insuficiența cardiacă avansată78, criteriile au fost, prin urmare, rafinate pentru a include o comparație prezisă în funcție de vârstă și sex, iar un Vo2 maxim de peste 50% din normalul prezis este acum adesea considerat ca fiind afectat până la punctul în care ar putea fi luat în considerare transplantul cardiac.

Informațiile suplimentare din testul de efort includ răspunsul cronotrop la efort, care indică o activare parasimpatică anormală, o caracteristică bine descrisă a insuficienței cardiace.79 Revenirea anormală a activității parasimpatice după efort (adică reducerea ritmului cardiac la 12 bătăi sau mai puțin la 1 minut după încetarea exercițiului) este, de asemenea, anormală la mulți pacienți cu insuficiență cardiacă.

Evaluare hemodinamică: cateterism cardiac

În anumite circumstanțe individuale, poate fi prudent să se ia în considerare evaluarea și monitorizarea hemodinamică invazivă ca parte a evaluării clinice a pacienților cu insuficiență cardiacă. Acesta a fost modul predominant de cuantificare a bolii în timpul dezvoltării antagoniștilor neurohormonali. Principala schimbare în practică a avut loc ca urmare atât a scăderii interesului pentru utilizarea terapiilor vasoactive intravenoase, cât și a preocupărilor crescânde cu privire la lipsa unui beneficiu (sau chiar rău) pe termen lung în utilizarea unor astfel de strategii.

Rezultatele studiului ESCAPE au clarificat într-o oarecare măsură utilitatea monitorizării invazive.80 În prezent,

Pacienții care se descurcă prost cu congestie severă, ascită, anasarca sau semne și simptome evidente de debit cardiac scăzut ar putea fi luați în considerare pentru spitalizare cu monitorizare hemodinamică. Când se suspectează o fiziologie constrictivă sau cardiomiopatie restrictivă, trebuie luată în considerare și cateterizarea inimii pe partea dreaptă. Cu tehnici imagistice îmbunătățite, rolul cateterismului cardiac pe partea dreaptă se diminuează, deși este încă util ca test de confirmare la pacienții cu forme complexe sau neobișnuite de insuficiență cardiacă. Cele mai multe cateterizări cardiace pe partea dreaptă efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă astăzi sunt folosite pentru a ajuta la ghidarea terapiei, mai degrabă decât pentru a pune un diagnostic specific. În mod clar, nu mai este o componentă de diagnosticare de rutină a algoritmului de evaluare.

Evaluare histologică: Biopsie endomiocardică

Rolul biopsiei endomiocardice diagnostice la pacienții cu insuficiență cardiacă s-a diminuat,81 datorită rezultatelor studiului Myocarditis Treatment Trial, care a implicat un sentiment de inutilitate în ceea ce privește diferitele strategii de tratament pentru miocardita acută.82 Nu este clar dacă anumite forme de cardiomiopatie și miocardită pot fi gestionate mai bine cu ajutorul unor biopsii de diagnosticare recente, în special cu ajutorul biopsiei recente82. imunosupresia și imunoabsorbția în cadrul miocarditei cronice persistente fără persistență virală. Dacă se suspectează miocardită inflamatorie acută, biopsia endomiocardică ar trebui totuși luată în considerare, în special cu disponibilitatea actuală a markerilor moleculari mai noi.83 Pacienții selectați pot răspunde de fapt la diferite terapii imunosupresoare, dar succesul nu poate fi prezis în mod fiabil.84

Deși rolul biopsiei endomiocardice este în scădere în evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă, este important ca medicii să aibă în vedere faptul că entitățile specifice pot fi diagnosticate doar prin această tehnică. Biopsia endomiocardică este o cerință pentru diagnosticul de miocardită acută, în măsura în care diagnosticul clinic al acestei entități este notoriu insensibil. Unele tipuri de insuficiență cardiacă, inclusiv miocardita fulminantă, miocardita cu celule gigantice, sarcoidoza și boala cardiacă amiloidă, sunt destul de distincte și răspund variabil la diferite strategii de management. De exemplu, boala cardiacă amiloidă este de obicei refractară atât la terapia convențională, cât și la transplantul de inimă. Pacienții cu miocardită fulminantă se pot recupera spontan după un suport hemodinamic agresiv.85 Pacienții cu miocardită cu celule gigant au adesea un curs rapid descendent și pot fi eligibili

pentru protocoale imunosupresoare sau transplant de inimă.86 Prin urmare, deși utilizarea sa este acum mai limitată, biopsia endomiocardică are în mod clar un rol atunci când anumite tipuri de cardiomiopatie sunt sugerate din motive clinice, iar informațiile despre biopsie pot fi destul de utile în planificarea terapiei. Tabelul 35-7 prezintă cele 14 scenarii clinice în care ar trebui luată în considerare biopsia endomiocardică, așa cum se recomandă într-o declarație de consens publicată.84

Evaluare genetică (vezi capitolul 27)

Testarea genetică clinică pentru mutațiile monogenetice ale genelor sarcomerice și metabolice în cardiomiopatiile moștenite a devenit disponibilă în laboratoarele comerciale de testare. Multe dintre cardiomiopatiile moștenite au fost revizuite pe larg în capitolul 27. Mai multe obstacole importante cu care se confruntă testele genetice de rutină rămân. În primul rând, cartografierea mutațiilor specifice ale genelor poate fi extrem de complexă, iar unele dintre genele afectate sunt mari, ceea ce se poate traduce în proiecte costisitoare și care necesită forță de muncă. În al doilea rând, în ciuda asocierii dintre antecedentele familiale de insuficiență cardiacă și predispozițiile genetice subiacente, se știe că doar o mică parte de mutații conduc la cardiomiopatii moștenite. Aceasta înseamnă că un rezultat negativ al unui test pentru cardiomiopatii inexplicabile nu poate oferi încrederea necesară pentru a exclude orice mutație genetică subiacentă. În al treilea rând, opțiunile de tratament

nu au ajuns încă din urmă cu disponibilitatea informațiilor genetice pentru a ajuta clinicienii să-și adapteze strategiile de management. Deocamdată, cea mai eficientă utilizare a testării genetice rămâne identificarea persoanelor cu risc pentru cardiomiopatiile moștenite care necesită apoi o evaluare atentă și o monitorizare atentă, în special în cazul cardiomiopatiei hipertrofice și a displaziei ventriculare drepte aritmogene.87 Pentru boli specifice, cum ar fi boala Fabry sau transtiretină, sunt disponibile și testele genetice de confirmare a amiloidozei. Cu toate acestea, terapia ghidată de farmacogenomic este încă sub investigații clinice intensive. Unele dintre provocările farmacogeneticii sunt discutate în capitolul 42.

DIRECȚII VITORIALE

Abordarea actuală a evaluării clinice a insuficienței cardiace este încă limitată la întâlnirea tradițională pacient-medic, inclusiv obținerea istoricului medical pentru simptome suspecte, examinări la pat pentru a detecta semnele clinice de congestie și perfuzie și decizia de a efectua teste de confirmare sau monitorizate în căutarea intervențiilor terapeutice. Acestea necesită prezența fizică a pacientului și pot surprinde doar un „instantaneu" al tabloului clinic. Informațiile longitudinale simple, cum ar fi cântăririle zilnice, auto-raportarea stării de sănătate și măsurătorile semnelor vitale au fost utilizate pe scară largă, dar sunt adesea afectate de neaderență, subiectivitate și selectivitate în auto-raportare. Următorul pas în evaluarea clinică se bazează pe capacitatea progreselor tehnologice de a cuantifica severitatea bolii atât la momentul întâlnirii clinice, cât și la domiciliu. Unele dintre aceste progrese sunt deja disponibile ca dispozitive implantabile care produc parametri adjuvanti; alții au legat managementul bolii cu programele de îngrijire la domiciliu. Exemple de informații furnizate de această tehnologie includ detectarea și gestionarea aritmiei, monitorizarea impedanței intracardiace și chiar detectarea presiunilor de umplere intracardiacă. Dispozitivele externe, atât versiunile de sine stătătoare, cât și cele portabile, devin tot mai disponibile pentru măsurarea informațiilor fiziologice și electrocardiografice. Atunci când sunt stabilite configurațiile și metodele adecvate, o astfel de perspectivă „ambulatorie" poate oferi o perspectivă și claritate asupra profilului clinic, ceea ce ar putea transforma modul în care medicii evaluează (și în cele din urmă gestionează) pacienții cu insuficiență cardiacă.

REFERINȚE

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare focalizată încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân. Circulație, 119(14), e391-e479.

Butler, J., Kalogeropoulos, A., Georgiopoulou, V., et al. (2008). Predicția incidentului insuficienței cardiace la vârstnici: scorul Health ABC Heart Failure. Circ Heart Fail, 1, 125-133.

Comitetul de criterii al Asociației Inimii din New York. (1994). Nomenclatura și criteriile pentru diagnosticul bolilor cardiace și ale vaselor mari (ed. 9). Boston: Micuță, Brown.

Mostred, A., Deckers, JW, Hoes, AW, et al. (1997). Clasificarea insuficienței cardiace în cercetarea bazată pe populație: o evaluare a șase scoruri de insuficiență cardiacă. Eur J Epidemiol, 13, 491-502.

Lewis, EF, Johnson, PA, Johnson, W., și colab. (2001). Preferințe pentru calitatea vieții sau supraviețuire exprimate de pacienții cu insuficiență cardiacă. J Heart Lung Transplant, 20, 1016-1024.

Tsuyuki, RT, McKelvie, RS, Arnold, MO și colab. (2001). Precipitanți acut de exacerbări ale insuficienței cardiace congestive. Arch Intern Med, 161, 2337-2342.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2008). Factori identificați ca determinând internarea în spital pentru insuficiență cardiacă și rezultatele clinice: constatări din OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med, 168, 847-854.

Rector, TS și Cohn, JN (1992). Evaluarea rezultatului pacientului cu chestionarul Minnesota Living with Heart Failure: fiabilitate și validitate în timpul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al pimobendanului. Am Heart J, 124, 1017.

Green, CP, Porter, CB, Bresnahan, DR și colab. (2000). Dezvoltarea și evaluarea Chestionarului de cardiomiopatie din Kansas City: o nouă măsură a stării de sănătate a insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 35, 1245-1255.

Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu boală valvulară. (1998). Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru Managementul Pacienților cu Valvular Heart Disease). J Am Coll Cardiol, 32, 1486-1588.

Benge, W., Litchfield, RL și Marcus, ML (1980). Capacitatea de efort la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă. Circulation, 61, 955-959.

Franciosa, JA, Park, M. și Levine, TB (1981). Lipsa corelației între capacitatea de efort și indicii de performanță a ventriculului stâng în repaus în insuficiența cardiacă. Am J Cardiol, 47, 33-39.

Franciosa, JA, Ziesche, S., & Wilen, M. (1979). Capacitatea funcțională a pacienților cu insuficiență ventriculară stângă cronică. Relația dintre performanța exercițiului pe bicicletă și caracterizarea clinică și hemodinamică. Am J Med, 67, 460-466.

Francis, GS, Goldsmith, SR și Cohn, JN (1982). Relația dintre capacitatea de efort și performanța ventriculului stâng în repaus și nivelurile plasmatice bazale de norepinefrină la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Am Heart J, 104(4 Pt 1), 725-731.

Fink, LI, Wilson, JR, & Ferraro, N. (1986). Ventilația de exercițiu și presiunea în pană a arterei pulmonare în insuficiența cardiacă congestivă cronică stabilă. Am J Cardiol, 57, 249-253.

Stevenson, LW și Perloff, JK (1989). Fiabilitatea limitată a semnelor fizice pentru estimarea hemodinamicii în insuficiența cardiacă cronică. JAMA, 261, 884-888.

Mancini, DM, Henson, D., LaManca, J., et al. (1992). Funcția mușchilor respiratori și dispneea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. Circulation, 86, 909-918.

Clark, AL, Poole-Wilson, PA și Coats, AJ (1996). Limitarea efortului în insuficiența cardiacă cronică: rolul central al periferiei. J Am Coll Cardiol, 28, 1092-1102.

MacGowan, GA, Cecchetti, A., & Murali, S. (1997). Conducerea ventilației în timpul efortului în insuficiența cardiacă congestivă. J Card Fail, 3, 257-262.

Wasserman, K. (1982). Dispneea la efort. Este inima sau plămânii? JAMA, 248, 2039-2043.

Wilson, JR, & Mancini, DM (1993). Factori care contribuie la limitarea efortului în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 22(4 Suppl A), 93A-98A.

Chua, TP, Clark, AL, Amadi, AA și colab. (1996). Relația dintre chimiosensibilitate și răspunsul ventilator la efort în insuficiența cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 27, 650-657.

Ponikowski, P., Francis, DP, Piepoli, MF și colab. (2001). Răspuns ventilator îmbunătățit la exerciții fizice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și toleranță la efort conservată: marker al controlului reflex cardiorespirator anormal și predictor al prognosticului prost. Circulation, 103, 967-972.

Johnson, RL, Jr. (2001). Eficiența schimbului de gaze în insuficiența cardiacă congestivă II. Circulation, 103, 916-918.

Wasserman, K. (1989). Circulația periferică și metabolismul acidului lactic în insuficiența cardiacă sau cardiovasculară. Circulation, 80, 1084-1086.

Piepoli, M., Clark, AL, Volterrani, M., et al. (1996). Contribuția aferentelor musculare la răspunsurile hemodinamice, autonome și ventilatorii la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: efectele antrenamentului fizic. Circulation, 93, 940-952.

Mancini, DM, Coyle, E., Coggan, A., şi colab. (1989). Contribuția modificărilor intrinseci ale mușchilor scheletici la anomaliile metabolice ale mușchilor scheletici 31P RMN la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 80, 1338-1346.

Mancini, DM, Ferraro, N., Tuchler, M., et al. (1988). Detectarea metabolismului anormal al mușchilor gambei la pacienții cu insuficiență cardiacă folosind rezonanța magnetică nucleară fosfor-31. Am J Cardiol, 62, 1234-1240.

Massie, B., Conway, M., Yonge, R., şi colab. (1987). Metabolismul muşchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: relație cu severitatea clinică și fluxul sanguin. Circulation, 76, 1009-1019.

Massie, BM, Conway, M., Yonge, R., şi colab. (1987). 31P Dovezi prin rezonanță magnetică nucleară a metabolismului anormal al mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 60, 309-315.

Wilson, JR, Fink, L., Maris, J., et al. (1985). Evaluarea metabolismului energetic în mușchiul scheletic al pacienților cu insuficiență cardiacă cu rezonanță magnetică nucleară gated phosphor-31. Circulation, 71, 57-62.

Sullivan, MJ, Green, HJ și Cobb, FR (1990). Biochimia și histologia mușchilor scheletici la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă de lungă durată. Circulation, 81, 518-527.

Mancini, DM, Walter, G., Reichek, N., și colab. (1992). Contribuția atrofiei mușchilor scheletici la intoleranța la efort și metabolismul muscular alterat în insuficiența cardiacă. Circulation, 85, 1364-1373.

Drexler, H., Riede, U., Munzel, T., şi colab. (1992). Alterări ale muşchiului scheletic în insuficienţa cardiacă cronică. Circulaţie, 85, 1751-1759.

Schaefer, S., Gober, JR, Schwartz, GG, și colab. (1990). Imagistica spectroscopică in vivo cu fosfor-31 la pacienții cu boală miocardică globală. Am J Cardiol, 65, 1154-1161.

Sullivan, MJ, Green, HJ și Cobb, FR (1991). Răspunsul metabolic al mușchilor scheletici modificat la efort în insuficiența cardiacă cronică. Relaţia cu activitatea enzimatică aerobă a mușchilor scheletici. Circulation, 84, 1597-1607.

Grupul de lucru privind reabilitarea cardiacă și fiziologia efortului și Grupul de lucru privind insuficiența cardiacă al Societății Europene de Cardiologie. Recomandări pentru antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. (2001). Eur Heart J, 22, 125-135.

Fleg, JL, Pina, IL, Balady, GJ, et al. (2000). Evaluarea capacității funcționale în aplicațiile clinice și de cercetare: un aviz de la Comitetul pentru exerciții, reabilitare și prevenire, Consiliul pentru cardiologie clinică, Asociația Americană a Inimii. Circulaţie, 102, 1591-1597.

Minotti, JR și Massie, BM (1992). Antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă. Inversarea anomaliilor periferice protejează inima? Circulation, 85, 2323-2325.

Sullivan, MJ, Higginbotham, MB și Cobb, FR (1989). Antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică întârzie pragul ventilator anaerob și îmbunătățește performanța sub-maximală la efort. Circulation, 79, 324-329.

Sullivan, MJ, Higginbotham, MB și Cobb, FR (1988). Antrenamentul fizic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă. Efecte hemodinamice și metabolice. Circulation, 78, 506-515.

Nohria, A., Lewis, E. și Stevenson, LW (2002). Managementul medical al insuficienței cardiace avansate. JAMA, 287, 628-640.

Drazner, MH, Hellkamp, AS, Leier, CV, et al. (2008). Valoarea evaluării clinicienilor a hemodinamicii în insuficiența cardiacă avansată: studiul ESCAPE. Circ Heart Fail, 1, 170-177.

Economides, E., & Stevenson, LW (1998). Venele jugulare: știind suficient pentru a privi. Am Heart J, 136, 6-9.

Perloff, JK (2001). Pulsul venos jugular și al treilea zgomot cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 345, 612-614.

Wiese, J. (2000). Semnul de reflux abdominojugular. Am J Med, 109, 59-61.

Mullens, W., Abrahams, Z., Skouri, HN, et al. (2008). Presiune intraabdominală crescută în insuficiența cardiacă acută decompensată: un potențial contributor la înrăutățirea funcției renale? J Am Coll Cardiol, 51, 300-306.

Tribouilloy, CM, Enriquez-Sarano, M., Mohty, D., et al. (2001). Determinanți patofiziologici ai trei zgomote cardiace: un studiu prospectiv clinic și ecocardiografic Doppler. Am J Med, 111, 96-102.

Drazner, MH, Rame, JE, Stevenson, LW, et al. (2001). Importanța prognostică a presiunii venoase jugulare crescute și a unui al treilea zgomot cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 345, 574-581.

Drazner, MH, Rame, JE și Dries, DL (2003). Al treilea zgomot cardiac și presiune venoasă jugulară crescută ca markeri ai dezvoltării ulterioare a insuficienței cardiace la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică. Am J Med, 114, 431-437.

Lucas, C., Johnson, W., Hamilton, MA, et al. (2000). Eliberarea de congestie prezice o supraviețuire bună, în ciuda simptomelor anterioare de clasa IV de insuficiență cardiacă. Am Heart J, 140, 840-847.

Lee, YC și Sutton, FJ (1982). Pulsus alternans la pacienții cu cardiomiopatie congestivă. Circulation, 65, 1533-1534.

Anker, SD, Ponikowski, P., Varney, S., și colab. (1997). Pierderea ca factor de risc independent pentru mortalitatea în insuficiența cardiacă cronică. Lancet, 349, 1050-1053.

Anker, SD și Rauchhaus, M. (1999). Perspective asupra patogenezei insuficienței cardiace cronice: activarea imună și cașexia. Curr Opin Cardiol, 14, 211-216.

Dunlay, SM, Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2008). Factorul de necroză tumorală-alfa și mortalitatea în insuficiența cardiacă: un studiu comunitar. Circulation, 118, 625-631.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Cardiologie și Societatea Internațională de Transplantare a Inimii și L.L. Societatea de ritm. Circulație, 112(12), e154-e235.

Societatea de insuficiență cardiacă din America. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail, 12, 10-38.

Tang, WH, Tong, W., Jain, A., și colab. (2008). Evaluarea și prognosticul pe termen lung al anemiei cu debut nou, tranzitoriu și persistent la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 51, 569-576.

Tang, WH, Francis, GS, Morrow, DA și colab. (2007). Ghidurile practice de medicină de laborator al Academiei Naționale de Biochimie Clinică: utilizarea clinică a testării biomarkerilor cardiaci în insuficiența cardiacă. Circulație, 116(5), e99-e109.

Gheorghiade, M., & Bonow, RO (1998). Insuficiența cardiacă cronică în Statele Unite: o manifestare a bolii coronariene. Circulation, 97, 282-289.

Baba, R., Tsuyuki, K., Kimura, Y., et al. (1999). Panta eficienței absorbției de oxigen ca măsură utilă a rezervei funcționale cardiorespiratorii la pacienții cardiaci adulți. Eur J Appl Physiol Occup Physiol, 80, 397-401.

Brookes, CI, Hart, P., Keogh, BE, et al. (1995). Angiografia și etiologia insuficienței cardiace. Postgrad Med J, 71, 480-482.

Bortman, G., Sellanes, M., Odell, DS, et al. (1994). Discrepanța între diagnosticul pre- și post-transplant al cardiomiopatiei dilatative în stadiu terminal. Am J Cardiol, 74, 921-924.

Smith, RF, Johnson, G., Ziesche, S., și colab. (1993). Capacitatea functionala in insuficienta cardiaca. Compararea metodelor de evaluare și relația lor cu alți indici ai insuficienței cardiace. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Circulație, 87(6 Suppl), VI88-VI93.

Florea, VG, Henein, MY, Anker, SD, et al. (2000). Valoarea prognostică a modificărilor în timp ale capacității de efort și măsurători ecocardiografice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Heart J, 21, 146-153.

Chua, TP, Ponikowski, P., Harrington, D., și colab. (1997). Corelații clinice și semnificația prognostică a răspunsului ventilator la efort în insuficiența cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 29, 1585-1590.

Lang, CC, Agostoni, P., & Mancini, DM (2007). Semnificația prognostică și măsurarea variabilelor hemodinamice derivate din efort la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 13, 672-679.

Robbins, M., Francis, G., Pashkow, FJ, et al. (1999). Răspunsurile ventilației și ale frecvenței cardiace la exerciții: predictori mai buni ai mortalității prin insuficiență cardiacă decât consumul maxim de oxigen. Circulation, 100, 2411-2417.

Weber, KT, Kinasewitz, GT, Janicki, JS, et al. (1982). Utilizarea oxigenului și ventilația în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 65, 1213-1223.

Russell, SD, McNeer, FR și Higginbotham, MB (1998). Dispneea de efort în insuficiența cardiacă: un simptom care nu are legătură cu funcția pulmonară în repaus sau în timpul efortului. Grupul de exerciții pentru studii clinice de cardiologie de la Universitatea Duke (DUCCS). Am Heart J, 135, 398-405.

Johnson, RL, Jr. (2000). Eficiența schimbului de gaze în insuficiența cardiacă congestivă. Circulation, 101, 2774-2776.

Francis, GS și Rector, TS (1994). Toleranța maximă la efort ca punct final terapeutic în insuficiența cardiacă – ne bazăm pe măsura potrivită? Am J Cardiol, 73, 304-306.

Guyatt, GH, Sullivan, MJ, Thompson, PJ și colab. (1985). Mersul de 6 minute: o nouă măsură a capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Can Med Assoc J, 132, 919-923.

Morales, FJ, Martinez, A., Mendez, M., et al. (1999). Un test de mers cu navetă pentru evaluarea capacității funcționale în insuficiența cardiacă cronică. Am Heart J, 138(2 Pt 1), 291-298.

Opasich, C., Pinna, GD, Mazza, A., et al. (2001). Performanță de mers pe jos de șase minute la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă; este un indicator util în practica clinică? Eur Heart J, 22, 488-496.

Sharma, R. și Anker, SD (2001). Testul de mers pe jos de 6 minute și prognosticul în insuficiența cardiacă cronică - dovezile disponibile. Eur Heart J, 22, 445-448.

Mancini, DM, Eisen, H., Kussmaul, W., și colab. (1991). Valoarea consumului maxim de oxigen la efort pentru momentul optim al transplantului cardiac la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă. Circulation, 83, 778-786.

Mehra, MR, Kobashigawa, J., Starling, R., et al. (2006). Criteriile de listare pentru transplantul de inimă: Ghidurile Societății Internaționale pentru Transplantul Inimii și Plămânilor pentru îngrijirea candidaților la transplant cardiac—2006. J Heart Lung Transplant, 25, 1024-1042.

Lauer, MS, Francis, GS, Okin, PM și colab. (1999). Răspunsul cronotrop afectat la testarea la efort ca un predictor al mortalității. JAMA, 281, 524-529.

Binanay, C., Califf, RM, Hasselblad, V., et al. (2005). Studiu de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

Hrobon, P., Kuntz, KM și Hare, JM (1998). Ar trebui efectuată biopsie endomiocardică pentru depistarea miocarditei? O abordare analitică a deciziei. J Heart Lung Transplant, 17, 479-486.

Mason, JW, O'Connell, JB, Herskowitz, A., și colab. (1995). Un studiu clinic de terapie imunosupresoare pentru miocardită. Investigatorii studiului pentru tratamentul miocarditei. N Engl J Med, 333, 269-275.

Kawai, C. (1999). De la miocardită la cardiomiopatie: mecanisme de inflamație și moarte celulară: învățare din trecut pentru viitor. Circulation, 99, 1091-1100.

Cooper, LT, Baughman, KL, Feldman, AM și colab. (2007). Rolul biopsiei endomiocardice în managementul bolilor cardiovasculare: o declarație științifică de la Asociația Americană a Inimii, Colegiul American de Cardiologie și Societatea Europeană de Cardiologie. Circulation, 116, 2216-2233.

McCarthy, RE, 3rd, Boehmer, JP, Hruban, RH, et al. (2000). Rezultatul pe termen lung al miocarditei fulminante în comparație cu miocardita acută (nonfulminantă). N Engl J Med, 342, 690-695.

Cooper, LT, Jr., Berry, GJ și Shabetai, R. (1997). Miocardita idiopatică cu celule gigant - istorie naturală și tratament. Grupul de studiu multicentric al miocarditei cu celule gigantice. N Engl J Med, 336, 1860-1866.

Hershberger, RE, Lindenfeld, J., Mestroni, L., et al. (2009). Evaluarea genetică a cardiomiopatiei - un ghid de practică al Societății de insuficiență cardiacă din America. J Card Fail, 15, 83-97.

CAPITOLUL 36

Utilizarea imagisticii cardiace în evaluarea insuficienței cardiace

Imagistica cardiacă neinvazivă joacă un rol inițial esențial în diagnosticul și managementul ulterior al pacienților cu insuficiență cardiacă. Ecocardiografia, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) și imagistica cardiacă nucleară sunt toate teste neinvazive

utilizate în mod obișnuit la pacienții cu insuficiență cardiacă. Acest capitol descrie utilitatea acestor tehnici de imagistică cardiacă neinvazivă în diagnosticul și managementul pacienților cu insuficiență cardiacă atât sistolică, cât și diastolică, inclusiv secțiuni privind evaluarea insuficienței cardiace cu o fracție de ejecție deprimată și conservată, evaluarea funcției ventriculului drept (VD), rolul imagisticii în ceea ce privește implantarea dispozitivelor cardiace și direcțiile viitoare pentru imagistica cardiacă.

EVALUAREA VENTRICULULUI STÂNG: VOLUME, FRACTIE DE EJECȚIE

Imagistica Doppler spectrală poate fi, de asemenea, utilizată pentru a determina debitul cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă, iar imagistica Doppler cu undă pulsată este utilizată în tractul de ieșire al ventriculului stâng pentru a determina volumul stroke (Figura 36-2).

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Imagistica CMR a apărut ca o tehnică imagistică importantă în ceea ce privește evaluarea morfologică și funcțională a pacienților cu insuficiență cardiacă. Imagistica CMR necesită achiziționarea mai multor planuri oblice în raport cu inima (Figura 36-3). Tehnicile imagistice sunt concepute pentru a face sângele întunecat sau luminos și pentru a descrie diferite aspecte ale mișcării cardiace, fluxului sanguin și perfuziei miocardice. Imagistica CMR este considerată standardul de referință pentru evaluarea cantitativă a funcției sistolice.10 Dacă imagistica CMR este utilizată strict pentru evaluarea funcției VS, timpul de achiziție al unei scanări nu depășește de obicei 10 minute. Cuantificarea precisă a volumelor poate fi utilizată pentru a calcula FEVS, volumul vascular cerebral și indicele cardiac. Acest lucru este de o importanță deosebită la pacienții cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejecție normală (de exemplu, în cardiomiopatie restrictivă sau amiloidoză cardiacă), la care pot fi determinate stări de debit scăzut chiar dacă fracția de ejecție este normală. Au fost utilizate diferite tehnici pentru evaluarea funcției cardiace cu imagistica prin rezonanță magnetică (IRM). Noile secvențe de rezonanță magnetică permit evaluarea mișcării cardiace tridimensionale prin etichetarea („etichetarea") regiunilor miocardice specifice (Figura 36-4). Mișcarea de rotație și translație a ventriculului stâng poate fi determinată urmărind mișcarea etichetelor, care a fost asemănată cu strângerea unui prosop umed. În timpul sistolei, există o mișcare de răsucire în sensul acelor de ceasornic la bază și o rotație în sens invers acelor de ceasornic la vârf (Figura 36-5). Mișcarea de deztorsare apare foarte devreme în diastola și este direct legată de relaxarea miocardică. Rata de răsucire poate fi utilizată ca măsură a vitezei și completitățiii

relaxare și poate servi ca estimare a umplerii diastolice precoce. În ciuda punctelor forte ale imagistică CMR pentru evaluarea structurii și funcției cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă, aplicabilitatea acestei tehnici este în prezent limitată, în măsura în care pacienții cu cardioverter-defibrilatoare implantabile

FIGURA 36-1 Calculul volumului sistologic al ventriculului stâng (LV) și al fracției de ejecție prin metoda discurilor la un pacient cu cardiomiopatie ischemică. Volumul diastolic VS a fost de 275 ml (sus), iar volumul sistolic LV a fost de 181 ml (jos). Prin urmare, volumul vascular cerebral a fost de 94 ml, iar fracția de ejecție a VS a fost de 34%. Observați firul defibrilatorului cardiac implantabil în ventriculul drept (săgeată galbenă) cu un cablu stimulator cardiac vizualizat în atriul drept (săgeată albastră).

sau stimulatoarele cardiace biventriculare, sau ambele, nu pot fi plasate în undele electromagnetice ale magnetului, care pot interfera cu funcționarea defibrilatoarelor intracardiace sau a stimulatoarelor cardiace biventriculare. Cu toate acestea, stimulatoarele cardiace compatibile cu imagistica CMR sunt acum disponibile în Europa (stimulatorul cardiac Advisa MRI SureScan), ceea ce sugerează că această problemă poate fi ameliorată în viitor.

Imagistica nucleară g

Angiografie cu radionuclizi 3^

Angiografia cu radionuclizi este o metodă foarte reproductibilă pentru măsurarea funcției VS atunci când este efectuată fie prin prima trecere, fie prin tehnici de achiziție multiplă.11-12 Globulele roșii marcate cu 99m (99mTc) sunt utilizate pentru a defini grupul de 3 sânge. Tehnicile de primă trecere conduc la o țintă ridicată la c!2. raportul de fundal, vizualizarea mai distinctă a camerelor cardiace ale erei separate și imagistica rapidă. Spre deosebire de aceasta, tehnica multiplă permite evaluarea repetată a funcției cardiace, densitatea mare a numărului și achiziția de imagini în proiecții multiple și, prin urmare, este cea mai bună pentru evaluare. mențiunea FEVS.

o' Echocardiography-Gated SPECT with Myocardial Perfusion Imaging =

Deși tomografia computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) cu 99mTc sau taliu-201 (201Tl) a fost validată față de alte tehnici de evaluare a funcției VS,13'14 3

SPECT este în general văzută ca fiind mai puțin precisă decât angiografia cu radionuclizi din cauza variabilității sale mai mari. Cea mai bună utilizare a acestei tehnici a fost determinarea mișcării peretelui pentru a determina dacă un defect de perfuzie reprezintă cicatrice sau artefact de atenuare.15

Ecocardiografie-Gated PET cu imagistica de perfuzie miocardică

Această metodă permite o mai bună caracterizare a țesuturilor a perfuziei, metabolismului și funcției.16 Deoarece momentul achiziției imaginii este imediat după stres, tomografia cu emisie de pozitroni (PET) marcată cu rubidium-82 (82Rb) este mai capabilă să estimeze

FEVS și volumele la stres maxim decât SPECT și oferă, de asemenea, informații suplimentare de diagnosticare despre severitatea bolii.16

FIGURA 36-2 Utilizarea imagisticii spectrale Doppler pentru calcularea debitului cardiac la un pacient cu cardiomiopatie neischemică avansată. Cu utilizarea imagistică Doppler cu undă pulsată în vederea apicală cu cinci camere, volumul probei este plasat în tractul de ieșire al ventriculului stâng (LVOT). Integrarea trasării spectrale LVOT (linii albastre) produce o integrală a vitezei în timp (VTI). După ce aria LVOT este calculată ca pătratul diametrului LVOT x 0,785, volumul cursei poate fi determinat ca aria LVOT x LVOT VTI. Debitul cardiac (L/minut) poate fi apoi calculat ca frecvență cardiacă x volumul stroke. În exemplul din această figură, debitul cardiac calculat a fost de 2,2 L/min, care este deprimat.

CH 36

FIGURA 36-3 Exemplu de stivă pe axa scurtă în imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă la un pacient cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng deprimată.

FIGURA 36-4 Seria de imagini prin rezonanță magnetică la un pacient de control cu funcție ventriculară stângă normală (rezoluție temporală 35 msec). Liniile orizontale

și verticale (etichete miocardice) sunt suprapuse imaginii de rezonanță magnetică convențională. Din mișcarea punctelor de trecere a grilei se poate determina comportamentul de contracție și relaxare al ventriculului stâng. În timpul contracției izovolumice, există o rotație în sens invers acelor de ceasornic la vârf, urmată de scurtarea sistolice. În timpul relaxării izovolumice, are loc o rotație în sensul acelor de ceasornic („deztors"), urmată de alungire diastolică. Acest comportament de contracție-relaxare sistolico-diastolic este alterat la pacienții cu disfuncție diastolică, cu prelungirea retrorotației diastolice. (De la Mandinov L, Eberli F, Seiler C, et al: Diastolic heart failure. Cardiovasc Res 2000;45:813-825.)

DETECȚIA ICHEMIEI MIOCARDICE ȘI A INFARCTULUI MIOCARDICII

Ecocardiografie

Identificarea ischemiei ca cauză a insuficienței cardiace este de mare importanță la pacienții cu disfuncție sistolică, în măsura în care revascularizarea poate îmbunătăți funcția VS și starea funcțională a pacientului. Ecocardiografia poate demonstra prezența unei leziuni ischemice anterioare, cel mai tipic infarct miocardic, care poate fi vizualizat ca pereți VS subțiri (<6 mm în diametru), eco-densi („luminoși"), care se contractă slab în raport cu alte segmente normale ale VS. Absența anomaliilor de mișcare segmentară a peretelui (de exemplu, hipokineza globală) nu exclude neapărat o cauză ischemică a insuficienței cardiace. În mod similar, anomaliile segmentare nu exclud neapărat o cauză neischemică. De exemplu, pacienții cu cardiomiopatie dilatată din sarcoidoză pot avea boală miocardică regională.4-18-19

S-a dovedit că ecocardiografia de stres, efectuată fie cu bandă de alergare, fie cu bicicleta sau farmacologic (cu dobutamina), ajută la identificarea cu acuratețe a ischemiei și

segmentele miocardice infarctate, iar constatările sunt corelate cu prognosticul pacientului.20-22 Pentru evaluarea suspectării bolii cardiace ischemice, avantajele ecocardiografiei de stres includ costul relativ scăzut, performanța rapidă și disponibilitatea rezultatelor, ușurința relativă de a efectua studiul (din cauza cerințelor tehnologice scăzute) și lipsa expunerii la radiații pentru a minimiza nevoia de expunere la radiații pentru cititorii experți. interpretare și dificultăți tehnice în scanarea anumitor pacienți, în special cei cu boală pulmonară semnificativă sau obezitate morbidă.20,21.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Amplificarea tardivă cu gadoliniu poate fi utilizată pentru a diferenția în mod fiabil pacienții cu cardiomiopatie ischemică de pacienții cu cardiomiopatie nonischemică23, fără a fi nevoie de imagistica de perfuzie de stres (Figura 36-6). Gadoliniu, un agent utilizat pentru imagistica extracelulară, în mod normal nu intră în miocard deoarece mușchiul cardiac este

strâns. După infarctul miocardic, totuși, spațiul extracelular este extins din cauza rupturii celulare, ceea ce permite o distribuție a gadoliniului în cicatricea miocardică. Timpul optim pentru imagistica cu gadoliniu pentru îmbunătățirea tardivă este după 10 până la 15 minute. Cicatricea miocardică secundară ischemiei miocardice implică în mod invariabil stratul subendocardic din cauza gradientului de presiune de perfuzie transmiocardică, în timp ce cicatricile miocardice care sunt secundare leziunii nonischemice demonstrează de obicei o distribuție regională care este destul de diferită de cea observată la ischemia miocardică sau infarctul miocardic24. (vezi capitolul 31),25 cardiomiopatie dilatată (vezi capitolul 24)23 și cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 25).26 Cu sarcoidoza cardiacă27 există dovezi ale unei cicatrici miocardice transmurale; cu toate acestea, distribuția acestei cicatrici miocardice nu reflectă neapărat anatomia arterei coronare. Gadoliniul trebuie utilizat cu prudență la unii pacienți cu insuficiență cardiacă și funcție renală redusă, în măsura în care este indusă de gadoliniu.

a fost raportată nefrotoxicitate. Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că efectele nocive ale gadoliniului asupra funcției renale rămân controversate.

Atât testele de stres pentru dobutamina, cât și pentru adenozină pot fi utilizate cu imagistica CMR pentru a detecta boala coronariană semnificativă clinic. Un bolus intravenos rapid de gadoliniu este administrat prin injector de putere, iar modificările semnalului miocardic în timpul primei treceri sunt măsurate în repaus și în timpul stresului. Zonele de perfuzie cu semnal scăzut pot fi detectate cu ușurință în timpul stresului (Figura 36-7A până la F). S-a demonstrat că perfuziile cu dobutamina împreună cu imagistica CMR oferă rezultate foarte reproductibile28-29 și aceste studii sunt utile în special la pacienții cu o calitate suboptimă a imaginii ecocardiografice.30 Imagistica CMR cu perfuzie de stres are potențialul de utilizare semnificativă pe scară largă datorită combinației de rezoluție îmbunătățită cu radiații ionizante. Sensibilitatea poate fi crescută prin utilizarea marcajului miocardic (vezi Figura 36-4).31 Adenozina poate fi utilizată cu imagistica CMR pentru evaluarea perfuziei miocardice. Studiile au arătat că utilitatea prognostică a imagistică CMR cu stres adenozin este similară cu cea a imagisticii CMR cu stres dobutamina.32 Evaluarea clinică a fluxului sanguin miocardic este adesea calitativă; totuși, cu experiență, gradul de acuratețe a diagnosticului poate depăși pe cel obținut cu SPECT.33 S-au dezvoltat algoritmi practici și precisi pentru o analiză cantitativă a imagistică CMR cu perfuzie miocardică (vezi Figura 36-7R) și oferă grade ridicate de acuratețe diagnostică34-36 și reproductibilitate37. delimitează zonele de neviabilitate.

Imagistica nucleară

Imagistica de perfuzie miocardică (MPI) este utilizată pentru a identifica și prezice consecințele funcționale ale bolii coronariene.17 Mai mult, MPI poate fi utilizat pentru a diferenția între cicatricea miocardică și ischemie (Figura 36-8), precum și pentru a distinge persoanele cu risc care sunt cele mai susceptibile de a beneficia de terapiile intervenționale în comparație cu terapia medicală36-39 (Figura 36-8). Defectele de perfuzie miocardică

care par reversibile pe imaginile în repaus indică ischemiei induse de stres, în timp ce defectele de perfuzie miocardică care sunt ireversibile sau „fixate” pe imaginile în repaus indică cicatricile miocardice. Constatările SPECT care implică un risc ridicat includ un defect mare de perfuzie miocardică, multiple defecte de perfuzie miocardică în mai mult de un teritoriu coronarian, FEVS anormală în repaus, vizualizare tranzitorie a VD, dilatare ischemică tranzitorie a VS, captare crescută a plămânilor și disfuncție post-stres a VS cu o boală coronariană normală în repaus, boala coronariană stabilă. deciziile de intervenţie numai asupra anatomiei coronariene sunt adesea problematice și nu conduc neapărat la rezultate îmbunătățite.38,39,41 Hachamovitch și colegii39 au demonstrat că magnitudinea ischemiei miocardice inductibile38 este predictivă pentru un beneficiu de supraviețuire cu revascularizare. Astfel, decizia clinică de a efectua revascularizarea arterei coronare la pacienții cu insuficiență cardiacă depinde de severitatea simptomelor și de magnitudinea ischemiei miocardice inductibile (vezi Figura 23-13).38

EVALUAREA VIABILITĂŢII LA PACIENŢII CU CARDIOMIOPATIE ISCHEMICĂ

Miocardul are mai multe moduri acute și cronice de adaptare la reduceri temporare sau susținute ale fluxului sanguin miocardic (Figura 36-10), cunoscute sub numele de asomare, hibernare și precondiționare ischemică (vezi și capitolul 23) este înțeleasă ca o toleranță crescută la ischemie, cauzată de un episod scurt, precedent de ischemie. Asomarea miocardică a fost definită ca disfuncție contractilă reversibilă a miocardului în prezența fluxului sanguin miocardic normal în repaus.42 Recuperarea funcției are loc spontan. Hibernarea miocardică este definită ca disfuncție contractilă reversibilă a miocardului în prezența hipoperfuziei miocardice. Precondiționarea ischemică este înțeleasă ca o toleranță crescută la ischemie, cauzată de

Axa scurtă (de la vârf la bază)

Stres

Odihnă

Stres

Odihnă

Axa lungă orizontală (posterior spre anterior)

Stres

Odihnă

Ft-w.- 12 din «>

Axa lungă verticală (sept până la lateral)

Stres

Odihnă

FIGURA 36-8 Imagini de perfuzie miocardică. Imagini de tomografie computerizată cu emisie de foton unic (SPECT) în repaus (panourile inferioare) și în timpul stresului (panourile superioare), care dezvăluie un amestec de cicatrice non-transmurală și ischemie moderată care implică apexul și peretele anterior mijlociu până la distal (săgeți), care sunt în concordanță cu boala coronariană în distribuția arterei anterioare stângi. Imaginile dezvăluie, de asemenea, un defect moderat până la sever de perfuzie fixă în pereții inferiori și inferolaterali, ceea ce sugerează o cicatrice netransmurală a arterei coronare drepte și distribuția arterială circumflexă stângă (vârful săgeții). Dilatarea ischemică tranzitorie (1,88) a fost identificată cu imaginile de stres. Imaginile închise au demonstrat un ventricul stâng moderat dilatat (volum final-diastolic = 209 ml; volum final-sistolic = 137 ml) cu o scădere a fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) pe imaginile post-stres (în repaus, FEVS = 50%; după stres, FEVS = 35%).

episoade scurte, precedente de ischemie. Recuperarea funcției are loc numai cu restabilirea fluxului sanguin miocardic. Scopul evaluării viabilității este de a optimiza selecția pacienților cu insuficiență cardiacă ale căror simptome se pot ameliora după revascularizare. Ecocardiografia, imagistica CMR și imagistica nucleară pot fi utilizate pentru a demonstra viabilitatea miocardică.

Ecocardiografie

La pacienţii cu insuficienţă cardiacă şi fracţie de ejecţie deprimată secundară ischemiei miocardice, identificarea viabilităţii miocardice este importantă, în măsura în care astfel de pacienţi pot avea miocard hibernant şi pot beneficia de revascularizare miocardică.43-44 În timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamina se observă trei modele tipice. Pacienții cu cardiomiopatie ischemică și miocard viabil manifestă în mod obișnuit un „răspuns bifazic" tipic la stresul cu dobutamina: adică funcția segmentară în segmentele viabile se îmbunătățește cu dobutamina în doză mică (de obicei 5 până la 10 g/kg/min) și se deteriorează cu doze mai mari (20 până la 40 g/kg/min), pe măsură ce răspunsul viabil devine posibil. este una a îmbunătățirii continue a funcției segmentare și a FEVS globală cu doze crescânde de dobutamina („rezervă contractilă"), în care segmentele viabile nu devin ischemice la doze mari de dobutamina. Acest răspuns poate apărea la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică, cu sau fără boală coronariană ușoară concomitentă. O a treia constatare comună este nicio modificare a FEVS globală sau a funcției segmentare (adică, un „răspuns plat") sau o înrăutățire a funcției VS cu dobutamina. În general, pacienții cu a

MIOCARD ULUI

MIOCARDUL HIBERNAT

Anomalii regionale de mişcare a peretelui din cauza
hipoperfuziei cronice fără leziune acută

B îngustarea revascularizării

FIGURA 36-10 Procese fiziopatologice de asomare și hibernare, reprezentând diferite mecanisme ale disfuncției ventriculare stângi reversibile acute și cronice. (Adaptat din Dilsizian V. Viabilitatea miocardică: disfuncție ventriculară stângă reversibilă. În Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, editori. Atlas ofnuclear cardiology, Philadelphia, 2006, Current Medicine. Cu permisiunea Springer Science + Business Media.)

TABEL 36—1 I Avantajele și dezavantajele diferitelor modalități de imagistică cardiacă pentru detectarea viabilității miocardice

Comparația tehnicilor imagistice neinvazive pentru evaluarea viabilității miocardice la pacienții cu insuficiență cardiacă. Deși ecocardiografia de stres cu dobutamina, imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR), tomografia computerizată cu emisie de foton unic cardiac (SPECT) și tomografia cu emisie de pozitroni cardiace (PET) cu tomografie computerizată (CT) sunt toate tehnici utile și validate pentru evaluarea viabilității miocardice, fiecare are avantajele și dezavantajele sale particulare.

FDG, fluorodeoxiglucoză.

(De la Camici PG, Prasad SK, Rimoldi OE. Stunning, hibernation, and assessment of myocardial viability. Circulation 2008:117:103-114.)

răspunsul bifazic demonstrează cel mai bun răspuns la revascularizare, urmat de cei cu dovezi de rezervă contractilă.43-44 Pacienții cu un răspuns plat sau care se agravează la dobutamina de obicei nu beneficiază de revascularizare sau se descurcă slab cu revascularizare și sunt adesea sfătuiți să continue tratamentul medical. Când recuperarea VS după revascularizare este evaluată segmentar, SPECT și PET demonstrează o sensibilitate excelentă, în timp ce ecocardiografia și imagistica CMR cu stres dobutamina au specificitate superioară și valoare predictivă pozitivă (Tabelul 36-1).45

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Imagistica CMR este o tehnică stabilită pentru evaluarea viabilității miocardice, precum și pentru prezicerea potențialului de recuperare a funcției VS după revascularizarea miocardică (vezi și capitolul 23). Studiile anterioare au arătat că o grosime a peretelui final diastolic al VS de mai puțin de 5 până la 6 mm descrisă pe un RMN cu cine în repaus este un marker al infarctului miocardic transmural și practic exclude prezența miocardului viabil. În cazul contractării slabe a miocardului VS cu grosimea peretelui telediastolic păstrat (>6 mm), detectarea rezervei contractile în timpul perfuziei cu dobutamină în doze mici confirmă prezența miocardului viabil.46-47 Această abordare este considerată foarte specifică și este astfel foarte utilă pentru luarea deciziilor terapeutice pentru pacienții cu suspiciune de ischemie indusă de contractie cronică. Deoarece imagistica CMR poate vizualiza atât țesutul viabil, cât și cel neviabil, alături de bucle cinematografice ale contracției ventriculare, intensificarea tardivă cu gadoliniu (discutată anterior; vezi Figura 36-6) este utilă în evaluarea viabilității miocardice. Acumularea de gadoliniu reflectă cu acuratețe leziunile miocardice ireversibile48, iar imagistica de amplificare tardivă vizualizează cu acuratețe cicatricile în infarctul acut și cronic49,50 și este predictivă pentru recuperarea funcțională a segmentelor disfuncționale după revascularizarea miocardică.

Imagistica nucleară

MPI este metoda imagistică cea mai utilizată pentru evaluarea viabilității miocardice la pacienții cu insuficiență cardiacă. După injectarea unui radiotrasor selectat (de exemplu, 201Tl), izotopul este extras din sânge de către miocite viabile și este reținut în miocite pentru o perioadă de timp. Pentru un segment sau un teritoriu disfuncțional, probabilitatea de recuperare funcțională după revascularizare este direct legată de amploarea captării trasorului. Mărimea recuperării funcționale globale a VS după revascularizare depinde de extinderea țesutului miocardic viabil. Într-un studiu clinic de pacienți cu insuficiență cardiacă, dintre care doar o minoritate au avut angină, hibernare, ischemie indusă de stres sau ambele (angină și hibernare sau ischemie), au fost demonstrate la aproximativ 70% dintre pacienți prin SPECT; această constatare sugerează că o populație semnificativă de pacienți cu insuficiență cardiacă poate beneficia de testarea viabilității.

Imagistica SPECT cu taliu-201

După injectarea intravenoasă de 201Tl, amploarea captării sale miocardice inițiale este proporțională cu fluxul sanguin regional. Concentrația miocardică maximă de 201Tl în miocard apare în 5 minute după injectare, cu eliminare rapidă din compartimentul intravenos. Deși absorbția și distribuția inițială a 201Tl sunt în primul rând o funcție a fluxului sanguin miocardic, distribuția ulterioară a 201Tl este o funcție a gradientului de concentrație dintre nivelul de 201Tl din sânge și nivelul miocitelor cardiace. Prezența 201Tl după redistribuire indică viabilitatea celulară a miocitelor. Cu toate acestea, deoarece absența captării 201Tl pe imaginile de redistribuție nu exclude neapărat viabilitatea miocitelor, o serie de protocoale de imagistică

au fost dezvoltate pentru a crește sensibilitatea și specificitatea acestei tehnici pentru detectarea viabilității. În prezent, imagistica cu redistribuție-reinjecție a stresului și imagistica cu redistribuție în repaus tardiv sunt cele două protocoale cel mai frecvent aplicate pentru evaluarea viabilității.52 Cu imagistica 201Tl cu redistribuție în repaus, imaginile sunt obținute după reinjectarea trasorului în repaus, iar imaginile sunt obținute la 3 până la 4 ore după redistribuire. Cu imagistica cu 201Tl cu redistribuire tardivă, injectarea cu 201Tl la 24 până la 48 de ore după stresul inițial permite mai mult timp pentru redistribuire. Cu toate acestea, calitatea imaginii poate fi suboptimă cu această tehnică. Pentru a defini țesutul viabil, absorbția trasorului pe imaginile de redistribuire-reinjectare sau pe imaginile cu redistribuție tardivă de repaus trebuie să depășească 50% pentru a determina viabilitatea.52

Imagini SPECT cu Technetium 99m—Agenți etichetați

La fel ca în imagistica cu 201Tl, anomaliile de perfuzie induse de stres și absorbția izotopilor de repaus de 50% până la 60% sunt predictive pentru recuperarea funcțională.53 Sestamibi SPECT a fost efectuat după administrarea de nitrați, ceea ce îmbunătățește specificitatea și sensibilitatea.52-54 În comparație cu PET, SPECT subestimează viabilitatea5.

PET cu 2-[fluor-18]-fluor-2-deoxi-D-glucoză

2-[Fluor-18]-fluor-2-deoxi-D-glucoza (18FDG) poate fi utilizată pentru evaluarea metabolismului glucozei în inimă, iar această metodă este foarte sensibilă în detectarea viabilității miocardice.45,54,57,58 atunci când perfuzia în repaus este integrată cu măsurarea metabolismului miocardic și a funcției de perfuzie a glucozei, reduce metabolismul miocardic și prefuziunea VS. (nepotrivire perfuzie-metabolism) este considerată esențială pentru hibernarea miocardică59 și este predictivă pentru îmbunătățirea rezultatelor funcționale și a rezultatelor de supraviețuire (Figura 36-11).57,60 Deși pacienții cu disfuncție ventriculară severă și boală coronariană pot beneficia de revascularizare,61,62 ratele de morbiditate și mortalitate perioperatorii sunt semnificative. Studiul prospectiv PET și Recovery After Revascularization (PARR-2) a arătat că, printre pacienții cu disfuncție severă a VS, cei cărora li s-a efectuat PET 18FDG pentru a detecta miocardul viabil și pentru a ghida terapia au avut tendința de a avea rezultate mai bune pe 1 an decât cei care au primit îngrijire standard.63

Figura 36-12 ilustrează rezultatul managementului medical în comparație cu revascularizarea la pacienții cu sau fără viabilitate miocardică, așa cum este determinat prin ecocardiografie cu dobutamina sau PET FDG. După cum sa arătat, rezultatele cu revascularizare au fost superioare celor cu tratament medical în acest studiu observațional.

EVALUAREA FUNCȚIEI SUPAPELOR LA PACIENȚII CU INSUFICIENTĂ CARDIACA

Ecocardiografie

Ecocardiografia Doppler joacă un rol esențial în determinarea relației primare sau secundare dintre funcția sau disfuncția valvei cu performanța cardiacă și hemodinamica. Boala valvei mitrale poate fi o cauză principală a disfuncției cardiace în situații precum boala mixomatoasă a valvei mitrale, boala reumatică a valvei mitrale, endocardita, boala congenitală a valvei mitrale sau disfuncția ischemică a valvei mitrale. Remodelarea VS și duce la insuficiență cardiacă („insuficiență mitrală primară").65,66 Regurgitarea valvei mitrale poate fi, de asemenea, secundară dilatației VS care apare odată cu insuficiența cardiacă în avans. Ecocardiografia bidimensională poate distinge cu ușurință cauza disfuncției valvei mitrale, fie că

Eco dobutamina

FDG PET

FIGURA 36-12 Rolul testării viabilității miocardice folosind ecocardiografia cu dobutamina și tomografia cu emisie de pozitroni (PET). Ratele de mortalitate au fost

mai scăzute în rândul pacienților care au suferit revascularizare decât în rândul celor care au primit terapie medicală atunci când era prezentă viabilitatea miocardică, determinată fie prin ecocardiografie cu dobutamina (1645 pacienți) fie prin PET cu 2-[fluor-18]fluor-2-deoxi-D-glucoză (18FDG) (1002 pacienți). (Adaptat de la Schnikel AFL, Bax JJ, Poldermans D, et al. Hibernating myocardium: diagnostic and patient outcomes. Curr Prob Cardiol 2007;32:375-410.)

primară sau secundară, mixomatoasă sau ischemică — și analiza Doppler, inclusiv imagistica spectrală și color, poate calcula cu precizie volumele regurgitante.05-00 Pentru regurgitarea valvei mitrale primare semnificative, corectarea chirurgicală este adecvată dacă pacientul este simptomatic, dacă dilatarea VS (dimensiunea VS telesistolica > 4,0 cm sau dacă EV este prezentă, depășește 4,0 cm sau dacă EV este depășită, cu toate acestea, dacă EV este de 4,0 cm). VS este sever disfuncțional (FEVS < 30%) sau dacă insuficiența valvei mitrale este secundară dilatației VS, rezultatele corecției chirurgicale ale valvei mitrale sunt adesea suboptime, iar managementul medical poate fi mai adecvat.05

Boala valvulară aortică severă și cronică (stenoză sau regurgitare) poate duce la disfuncție sistolică semnificativă a VS. Ecocardiografia bidimensională poate evidenția cu ușurință cauza bolii valvei aortice (degenerativă, reumatică, congenitală sau bicuspidiană sau secundară bolii rădăcinii aortice), iar imagistica Doppler poate reflecta cu acuratețe severitatea bolii valvei aortice. Dilatarea VS sau disfuncția sistolică, intervenția chirurgicală este justificată.05 În cazul stenozei sau regurgitării valvei aortice severe asimptomatice, ecocardiografia poate fi utilă pentru determinarea momentului chirurgical. stenoză aortică severă din „pseudo”-stenoză aortică și pentru demonstrarea prezenței rezervei contractile VS.05-08-09 În general, pacienții cu stenoză adevărată sau rezervă contractilă răspund favorabil la înlocuirea valvei aortice.05-08-09.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Deși ecocardiografia oferă de obicei informații cuprinzătoare pentru luarea deciziilor diagnostice și terapeutice în boala valvulară, imagistica CMR poate fi o alternativă utilă la pacienții cu calitate limitată a imaginii în studiile cu ultrasunete. Imagistica CMR poate fi, de asemenea, utilă, oferind o „a treia opinie” la pacienții cu constatări contradictorii sau neconcludente. Uneori, informații suplimentare, cum ar fi caracteristicile țesuturilor, pot ajuta medicii să ia decizii terapeutice informate. În timp ce jeturile regurgitante și stenotice pot fi ușor evidente în imaginile cinematografice, evaluarea bolii valvulare necesită o evaluare cantitativă a datelor debitului sau vitezei curgerii, sau ambele. Precizia cuantificării debitului prin imagistica CMR a fost validată anterior.70,71

În boala valvulară regurgitante, volumul și fracția regurgitante pot fi măsurate prin compararea volumului vascular cerebral al ventriculului stâng cu fluxul aortic sistolic. Imagistica CMR permite măsurarea debitului cardiac eficient și, prin urmare, poate oferi un parametru obiectiv important al insuficienței cardiace legat de debitul scăzut. În boala

valvulară stenotică, cuantificarea debitului poate fi utilizată pentru a identifica viteza crescută a fluxului transvalvular și pentru a calcula gradienții de presiune.72 O cuantificare planimetrică a zonei valvei aortice oferă rezultate fiabile și evită limitările introduse de jeturile neregulat turbulente și gradienții de presiune variați.

INSUFICIENTIA CARDIACA CU UN DEPRES

FRACȚIA DE EJECȚIE (vezi capitolele 14 și 48)

Ecocardiografie

Evaluarea masei ventriculare stângi și a dimensiunii atriului stâng

În insuficiența cardiacă diastolică, denumită și insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție păstrată (LV > 40% până la 50%), presiunile crescute ale atriului stâng (care reflectă presiunile de umplere ale VS în absența bolii mitrale obstructive) duc la creșterea presiunii venoase pulmonare și la dispnee în repaus sau în timpul efortului.70-80 FEVS semnificativ deprimată, relaxarea și complianța VS sunt în general afectate (vezi capitolul 14).70-77-8O Prin urmare, creșterea masei VS (>90 g/m2 pentru femei și >115 g/m2 pentru bărbați; adică hipertrofia VS) este frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. mL/m2) se observă de obicei.70-81 În studiile anterioare, gradele în creștere ale masei VS au fost corelate cu creșterea disfuncției diastolice a VS și a presiunilor de umplere.82 În mod similar, creșterea dimensiunii LA este corelată cu creșterea presiunii de umplere a VS și cu un rezultat mai rău la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. Volumele LA sunt adesea mărite.77,84

Identificarea disfuncției diastolice și a presiunilor de umplere a ventriculului stâng crescute

Din punct de vedere clinic, disfuncția diastolică secundară relaxării afectate a VS și rigidității crescute a VS este de obicei demonstrată prin ecocardiografia Doppler.70-81. Cea mai bună corelație a simptomelor și supraviețuirea în insuficiența cardiacă diastolică este creșterea presiunii atriale stângi (sau umplerii ventriculului stâng), ușor estimată prin ecocardiografie cuprinzătoare cu examinare Doppler Doppler70,707,70 a presiunii atriale stângi (sau umplere a ventriculului stâng). și

CH 36

0,75<E/A<1,5

DT>140 ms

E/A>1,5 DT<140 ms

E/A>1,5 DT<140 ms

Afluxul mitral

Flux mitral la manevra Valsalva de vârf*

Imagistica țesutului Doppler a mișcării inelare mitrale

Fluxul venos pulmonar

<z>

E

a>

<z>

E

a>

<z>

E

2.0

2.0

0,15

a>

<z>

E

2.0

a>

Adur

E/A<0,5

EA

Aa

E/e'<10

e'

S>D
ARdur<Adur

SD

-/V\ARdur

AR

Timp (ms)

Relaxare ventriculară stângă Normal Complianta ventriculară stângă Normal Presiune atrială Normală

E/A<0,75

E/A<0,5

0,75<E/A<1,5 DT>140 ms

E/A>0,5

E/A>0,5

E/A<0,5

E/e'>10

WV

E/e'<10 E/e'>10 E/e'>10

S<D sau S<D sau S<D sau

ARdur>Adur+30ms ARdur>Adur+30ms ARdur>Adur+30ms

S>D ARdur<Adur

FIGURA 36-13 Progresia propusă a anomaliilor funcției diastolice, așa cum a fost evaluată prin ecocardiografie Doppler cuprinzătoare cu corelarea proprietăților diastolice măsurate invaziv. O evaluare Doppler cuprinzătoare, așa cum este ilustrată în această figură, poate oferi informații importante cu privire la relaxare, presiunile de umplere și (indirect) rigiditatea diastolică la majoritatea pacienților, dar sunt necesare achiziții de date cu atenție și interpretare informată. (Din Redfield MM. Insuficiență cardiacă cu o fracțiune de ejecție normală. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al, editori. Braunwald's heart disease, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp 641-656.)

fluxurile venoase pulmonare sunt cruciale pentru evaluarea presiunilor de umplere VS. Figura 36-13 ilustrează gradele de disfuncție diastolică care au utilitate clinică și prognostică. Presiunea de umplere a VS marcat crescută este reprezentată de „umplerea restrictivă" în ecocardiografie (Figura 36-14).78-80 Raportul Doppler dintre viteza de transmitere precoce și viteza țesutului diastol mitral precoce (E/Ea) a fost validat ca un indicator neinvaziv rezonabil de încredere al presiunii de umplere a VS la pacienții cu VS conservată. inela, un raport E/Ea care depășește 15 indică o presiune în pană capilară pulmonară de 20 mm Hg sau mai mult. Când raportul E/Ea este mai mic de 8, presiunea capilară pulmonară este de obicei normală. Un raport E/Ea între 8 și 15 este de obicei neconcludent și sunt necesare alte informații pentru a estima presiunea capilară pulmonară. O formulă utilă care a fost sugerată este presiunea finală diastolică VS (în milimetri de mercur) = 1,3 (E/Ea) + 2. Markerii ecocardiografici secundari ai disfuncției

diastolice semnificative includ un volum LA mărit (>30 ml/m2) și dovezi ale presiunii crescute în artera pulmonară (> 30- mm H81).

Imagistica prin rezonanţă magnetică cardiacă

Evaluarea masei VS și mărimii LA

Calculul CMR al masei VS este foarte precis89-90 și reproductibil91, chiar și în ventriculele cu formă neregulată92. Volumele atriale pot avea semnificație prognostică93 și pot fi monitorizate în scenarii clinice, cum ar fi fibrilația atrială.94 Volumele pot fi calculate pe baza ipotezelor geometrice și a metodelor volumetrice multislice.

Identificarea disfuncției diastolice și demonstrarea presiunilor de umplere crescute ale VS

Parametrii funcției diastolice care sunt evaluați în imagistica RMC includ fluxul venos transmitral și pulmonar și mișcarea inelară miocardică. acesta din urmă poate fi combinat cu măsurători ale vitezei precoce a țesutului diastolic pe baza conceptelor dezvoltate în ecocardiografie.101 Ca și ecocardiografia, secvențele de flux CMR cu contrast de fază pot fi utilizate pentru a evalua presiunile de umplere prin cuantificarea raportului E/Ea ca parte a unui protocol cuprinzător la un pacient cu insuficiență cardiacă.101.

În marcarea miocardică, prepulsurile sunt utilizate pentru a satura selectiv spinurile în câmpul vizual pentru a produce o grilă sau un set de dungi cu țesut anulat tranzitoriu. Deformarea acestor modele în timpul ciclului cardiac permite analizarea contracției, relaxării sau ambelor modele ale miocardului (vezi figurile 36-4 și 36-5). Acesta a fost utilizat pentru analiza tulpinii 2-dimensionale102 și 3-dimensionale103, inclusiv analiza tulpinii disfuncției diastolice în hipertrofia VS.104 Un studiu mare pe populație a demonstrat reproductibilitatea adecvată a analizei tulpinii.105 Markeri pentru diastolică precoce.

FIGURA 36-14 Utilitatea estimărilor Doppler ale presiunilor de umplere a ventriculului stâng (LV), derivate din examinările vitezelor de flux de valvă mitrală (VM) (A) și ale vitezelor de curgere a venei pulmonare (P) (B). A, Un pacient cu fracția de ejecție a VS deprimată cunoscută a prezentat dispnee acută. Imagistica Doppler transmitrală a evidențiat o viteză precoce (E) a valvei mitrale de 1,77 m/sec, o viteză târzie a valvei mitrale (A) de 0,72 m/sec, cu un raport E/A de 2,46. Timpul de decelerare mitrală (DecT) a fost de 121 msec. Împreună, acești parametri sunt indicatori ai unui model de umplere restrictiv, care este predictiv pentru o presiune a panei capilare pulmonare de 25 mm Hg sau mai mare. La acest pacient, studiul de cateterism al inimii pe partea dreaptă a evidențiat o presiune în pană capilară pulmonară de 38 mm Hg. B, Un pacient cu cardiomiopatie dilatată și fracțiune de ejecție deprimată a prezentat dispnee. Imagistica Doppler venoasă pulmonară a evidențiat o viteză a undei sistolice (S) de 0,56 m/sec, o viteză a undei diastolice (D) de 0,47 m/sec și un raport S/D de 1,2, toate compatibile cu presiunea normală de umplere a VS. Studiul ulterior de cateterizare a inimii pe partea dreaptă a evidențiat o presiune în pană a capilarului pulmonar de 12 mm Hg. Ulterior, un embol pulmonar a fost diagnosticat ca fiind cauza dispneei.

mişcarea de deztorsare a segmentelor bazale și apicale au fost utilizate pentru a evalua funcția diastolică100-107 și s-a dovedit a fi independentă de preîncărcare.108

Imagistica nucleară

Deși ecocardiografia bidimensională este utilizată cel mai frecvent, angiografia cu radionuclizi sau SPECT-ul și PET pot oferi informații. Tehnicile de angiografie cu radionuclizi de echilibru109 pot fi utilizate pentru a evalua proprietățile de umplere diastolică VS; o astfel de evaluare se bazează pe analiza curbei timp-activitate a VS, care reprezintă modificări relative ale volumului pe parcursul ciclului cardiac. Această metodă dă rezultate care sunt bine corelate cu cele ale ecocardiografiei Doppler.110

EVALUAREA FUNCȚIEI VENTRICULAR DREPT

Ecocardiografie

Ecocardiografia este o metodă neinvazivă utilizată în mod obișnuit pentru evaluarea funcției și disfuncției VD. Variabilele pentru evaluarea ventriculului drept includ diametrul transversal al VD (valoarea normală < 3,8 cm în vederea apicală cu patru camere),5 evaluarea modificării ariei fracționale ale VD (normală > 40%), deplasarea longitudinală a inelarului tricuspidian prin ecocardiografie în modul M (normal > 1,5 cm),111 Doppler sistolic > viteză normală a țesutului inelar tricuspid9. cm/sec),112,113 și deformarea sistolică a VD și rata de deformare (normală > 10% și, respectiv, > 1,1 m/sec).114 În cazul insuficienței VD pot fi observate câteva fenomene ecocardiografice secundare: dilatarea atrială dreaptă (>30 ml/m2), evidență a presiunii crescute a PR, prezența dilată a venelor și a dicavale pulmonare inferioare. hipertensiunea arterială, regurgitarea valvei tricuspidiene (Figura 30-15), dilatarea arterei pulmonare și insuficiența valvei pulmonare.111,115 Ecocardiografia Doppler s-a dovedit neprețuită pentru estimarea presiunii arterelor pulmonare. Viteza regurgitării valvei tricuspidiene reflectă diferența de presiune sistolice dintre dreapta

538 ventricul și atriul drept. După cum se arată în Figura 36-15, viteza de vârf a jetului de insuficiență a valvei tricuspide poate fi

Am obținut și convertit la o presiune estimată prin intermediul ecuației Bernoulli modificate (4 x [viteza maximă de regurgitare a valvei tricuspide]2). Când presiunea calculată este adăugată la o presiune atrială dreaptă estimată de 10 mm Hg, este posibil să se obțină estimări fiabile ale presiunii sistolice în artera pulmonară.

Ecocardiografia este deosebit de utilă pentru diferențierea între insuficiența VD secundară (cauzată de disfuncția inimii pe partea stângă, în care presiunile LA sunt crescute), cor pulmonale (în care presiunea arterei pulmonare este crescută, dar camerele inimii stângi sunt normale) și insuficiența VD primară (caz în care nu există dovezi de boală cardiacă stângă sau insuficiență parenchimatoasă semnificativă în boala pulmonară și bothază

pulmonară). pulmonară, hipertensiunea arterei pulmonare are ca rezultat creșterea diametrului VD și scăderea vitezei inelare sistolice Doppler a țesutului și a tensiunii VD s-au dovedit a fi prognostice adverse.111-115.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Deoarece este adesea dificil să se obțină imagistica ecocardiografică a ventriculului drept, imagistica CMR a devenit un instrument imagistic esențial pentru determinarea structurii și funcției VD.116 În ceea ce privește insuficiența cardiacă, aceasta este adesea de o importanță critică pentru planificarea reparației chirurgicale117 în bolile cardiace congenitale, precum și urmărirea după intervenție chirurgicală. dificil decât evaluarea masei VS, care are geometrie elipsoidală.120 Cu toate acestea, s-au obținut estimări rezonabile ale structurii VD cu imagistica CMR în vederi axiale.121 Sunt disponibile valori de referință obținute cu secvențe CMR de ultimă generație,100-122-123, inclusiv date pentru diverse medii etnice.124. contribuie la afectarea debitului cardiac. Mecanismul de bază implică o deplasare spre stânga a septului interventricular care duce la umplerea insuficientă a ventriculului stâng, care poate fi identificat cu ușurință prin studiile CMR125,126 și a cărui detecție este adesea utilă pentru diagnosticarea hipertensiunii pulmonare. Ca și în ecocardiografie, viteza de curgere retrogradă a unui jet de insuficiență a valvei tricuspidiene poate fi măsurată în studiile de flux CMR și poate fi utilizată pentru a estima presiunea sistolica VD. Această măsurătoare, totuși, nu a fost efectuată pe scară largă.

Imagistica nucleară

Angiografia cu radionuclizi în funcție de echilibru este utilizată cu eritrocite marcate cu 99mTc. Fracția de ejecție a ventriculului drept (RVEF) poate fi scăzută anormal la pacienții cu hipertensiune pulmonară. Pacienții cu leziuni în artera coronară dreaptă proximală pot prezenta scăderi ale FEVR în timpul efortului.11 Cu SPECT, captarea VD poate fi evaluată calitativ cu datele brute de proiecție și cu datele reconstruite. Intensitatea captării VD este de 50% din intensitatea maximă a captării VD.15 Captarea VD crește în prezența hipertrofiei VD.11 Ca și în cazul angiografiei cu radionuclizi, captarea redusă a VD evidentă la SPECT poate fi un semn de boală coronariană în distribuția arterei coronare drepte15. afectarea, sechestrarea amoniacului marcat cu azot-13 (13NH3) în plămâni poate fi crescută pe PET, pentru care ar fi necesar să se întârzie timpul dintre injectarea radiotrasorului și achiziția imaginii pentru a îmbunătăți calitatea imaginii. Acesta este un marker indirect al performanței VD și VS care poate furniza date suplimentare.16

ROLUL IMAGINII CARDIACĂ

ÎN DISPOZITIVELE CARDIACE IMPLANTABILE (vezi și capitolul 47)

Ecocardiografie

Rolul ecocardiografiei în selecția pacienților și în optimizarea terapiei de resincronizare cardiacă (CRT) a fost investigat pe larg.127 Întârzierea sistolice a peretelui septal-posterior VS, demonstrată în ecocardiografia în modul M, a fost unul dintre primii parametri ecocardiografici care s-au dovedit a indica o valoare semnificativă a disincroniei VS în timpul imagistic128. viteza sistolică de vârf în pereții opuși (>65 msec fiind dovada unei asincronii semnificative) sau în întârzierea maximă a oricăruia dintre șase pereţi în vederile apicale (>100 msec fiind semnificativă).129,130 Abaterea standard a timpului până la pereții opuși întârziere de mai mult de 33 msec, pe cele 12 segmente, a fost, de asemenea, vizibilă în cele trei vederi intraventriculare semnificative, vizibile în cele trei vederi intraventriculare semnificative. și pentru a fi predictiv al răspunsului la terapie.131 Modalități mai noi care implică tulpina VS bazată pe speckle în sistolă, precum și ecocardiografia tridimensională, au fost, de asemenea, folosite pentru a identifica o disincronie semnificativă.132 Studiul PROSPECT a evidențiat provocările de reproductibilitate în măsurarea acestor indicatori ecocardiografici ai fibrilației cardiace implantabile33. terapie, ecocardiografia este utilizată în mod obișnuit pentru demonstrarea FEVS deprimată (<30%), care este o indicație pentru implantarea defibrilatorului pentru prevenirea primară a morții subite cardiace la pacienții cu cardiomiopatie ischemică.134

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Datele derivate din studiile CMR pot oferi informații importante pentru planificarea terapiei intervenționale. Printre câțiva parametri135, analiza deformarii cu imagini etichetate poate fi deosebit de utilă în cartografierea anomaliilor de conducere în trei dimensiuni, ceea ce ar crește semnificativ rata de succes a CRT.136 În plus, imagistica CMR a fost utilizată cu succes pentru a prezice rezultatul CRT prin evaluarea modelelor de cicatrice cu imagistica CMR de îmbunătățire tardivă. FEVS. Cu toate acestea, markerii pentru susceptibilitatea crescută a țesutului miocardic la evenimente aritmice se pot dovedi a fi de o valoare critică în luarea deciziilor. Prezența cicatricilor intramurale non-ischemice, așa cum este definită de straturile din mijlocul peretelui de intensificare tardivă, este predictivă pentru tahicardia ventriculară inductibilă138 în cardiomiopatia dilatată. Această constatare a fost asociată cu o susceptibilitate crescută la aritmie în cardiomiopatia hipertrofică.139,140 Există, de asemenea, o asociere puternică între intensitatea semnalului heterogen al regiunilor peri-infarctului și aritmia inductibilă, care reflectă probabil substratul patologic pentru focarele aritmice după infarctul miocardic.141.

Imagistica nucleară

Angiografia cu radionuclizi a fost utilizată pentru a cuantifica dissincronia VS prin analiza histogramelor de fază și a deviației standard ale acestora142, precum și pentru a evalua efectele CRT. Gated SPECT și MPI cu analiză de fază ar putea fi, de asemenea, utilizate pentru a prezice răspunsul la CRT. Până în prezent, efectul CRT asupra fluxului sanguin miocardic și metabolismului a fost investigat în mai multe studii.144-147 În studiile în curs, cercetătorii sunt

evaluarea rolului analizei de fază și FDG PET în dirijarea CRT. Dezvoltarea de noi strategii de identificare a substraturilor asociate cu un risc ridicat de moarte subită cardiacă ar putea îmbunătăți selecția pacienților pentru prevenirea primară pe bază de dispozitiv a decesului cauzat de aritmie.

DIRECȚII VITORIALE ÎN IMAGINEA CARDIACĂ

Ecocardiografie

Ecocardiografie tridimensională

Multe aparate ecocardiografice contemporane efectuează o analiză completă a volumului tridimensional al inimii cu ajutorul unei sonde ultrasonografice portabile. Volumele sistolice și diastolice ale VS pot fi măsurate din setul de date de volum complet și se compară favorabil cu cele obținute prin RMN (Figura 36-16).148 Fracția de ejecție a VS s-a dovedit, de asemenea, a fi estimată mai bine cu ecocardiografia tridimensională decât cu ecocardiografia bidimensională și este mai strâns legată de cele obținute prin RMN149. predictiv al prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă.150 Progresele viitoare în ecocardiografia transtoracică și transesofagiană vor fi probabil influențate sau determinate de ecocardiografia tridimensională.151

Ecocardiografie de urmărire bazată pe pate

Urmărirea bazată pe speckle este o metodă de imagistică bidimensională non-Doppler („ecocardiografie speckle”) pentru a urmări mișcarea miocardică în diferite planuri. Difuzarea reflexiei și interferența fasciculului de ultrasunete în țesutul miocardic produce pe imagini formarea de pete, care pot fi urmărite din cadru în cadru pe tot parcursul ciclului cardiac; aceasta oferă informații despre deplasare, viteză, deformare și rata de deformare (deformare și, respectiv, viteza de deformare) care sunt independente de angulație și mișcarea de translație cardiacă.152 Urmărirea bazată pe pate permite evaluarea mișcării de rotație a VS, care este denumită torsiune sau răsucire (Figura 36-17). Ecocardiografia bazată pe pate a oferit informații detaliate

FIGURA 36-16 La un pacient cu cardiomiopatie ischemică, ecocardiografia tridimensională a fost utilizată pentru evaluarea creșterii dispneei la efort. Acesta a evidențiat ventriculi stângi și drepti dilatați semnificativ și o fracție de ejecție a ventriculului stâng calculată de 28%. Studiul de cateterizare a inimii pe partea stângă a evidențiat o boală coronariană severă cu trei vase. LA, atriul stâng; VS, ventriculul stâng; RA, atriul drept; RV, ventricul drept; V, viteza.

asupra mecanicii miocardice în boala cardiacă hipertensivă, cardiomiopatia hipertrofică și insuficiența ventriculoasă diastolică și sistolica și în cazurile de hipertensiune pulmonară.152-155 În prezent, astfel de măsurători bazate pe speckle sunt studiate pentru

a evalua rolul lor în prezicerea rezultatelor pacientului în insuficiența cardiacă. Aplicațiile de ultimă oră și viitoare combină imagistica bazată pe speckle cu ecocardiografia tridimensională pentru a obține o hartă tridimensională a vitezei și a deformarii ventriculului stâng.156

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă

Rolul imagistică a tulpinilor și ratei de deformare la pacienții cu insuficiență cardiacă

După cum sa discutat anterior, tulpina miocardică și rata de deformare pot fi, de asemenea, evaluate cu imagistica CMR. Secvențele cu impulsuri de marcare imprimă o grilă sau un set de dungi paralele pe imaginile țesutului miocardic (vezi figurile 36-4 și 36-5). Deformarea tiparelor vizibile pe parcursul ciclului cardiac permite analiza funcției ventriculare regionale157, precum și a deformarii miocardice și a ratei de deformare. Dintre diferiții parametri, tulpina circumferențială sistolică pare a fi cea mai promițătoare. Pacienții cu risc de insuficiență cardiacă prezintă modele distincte de tulpină anormală,104 și protocoale CMR standardizate au fost propuse și validate cu o populație normală.105

Imagistica nucleară

Evaluarea inervației simpatice cardiace

Evaluarea neurotransmițătorilor și imagistica receptorilor cardiaci reprezintă progrese promițătoare în imagistica moleculară care ar putea facilita înțelegerea proceselor fiziopatologice implicate în progresia insuficienței cardiace.158-159 Inima normală extrage de obicei norepinefrina din sângele arterial, în timp ce la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată, sinusul coronarian norepinefrina depășește concentrația arterială a inimii, ceea ce indică o stimulare arterială crescută a inimii. Cu toate acestea, pe măsură ce insuficiența cardiacă progresează, există o scădere semnificativă a concentrației miocardice de norepinefrină. Mecanismul responsabil pentru epuizarea norepinefrinei cardiace în insuficiența cardiacă severă nu este clar; poate fi legat de un fenomen de „epuizare" rezultat din activarea adrenergică prelungită a nervilor adrenergici cardiaci în insuficiența cardiacă. Metaiodobenzilguanidina marcată cu iod 123 (123I-MIBG), un radiofarmaceutic care este absorbit în mod normal de terminațiile nervoase adrenergice, nu este absorbită în mod normal la pacienții cu cardiomiopatie, ceea ce sugerează că recaptarea norepinefrinei este, de asemenea, afectată în insuficiența cardiacă. Imagistica 123I-MIBG a inervației simpatice cardiace a fost predictivă a rezultatelor în insuficiența cardiacă.160,161. Cercetătorii în studiul 123I-MIBG Myocardial Scintigraphy in Heart Failure (ADMIRE-HF) au examinat utilitatea prognostică a evaluării miocardice, ca urmare a evaluării simpatice raportul inimă-mediastin pe imagistica 123I-MIBG plană, fie normal (>1,6) fie anormal (<1,6), pentru identificarea pacienților cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III New York Heart Association (NYHA) cu o fracție de ejecție mai mică de 35% care prezentau un risc crescut de a prezenta un eveniment cardiac advers. Pacienții au fost monitorizați timp de maximum 2 ani. Rezultatele au arătat că obiectivul final – prima apariție a progresiei clasei de insuficiență cardiacă NYHA, eveniment aritmic care poate pune viața în pericol sau moarte

cardiacă – a avut loc semnificativ (P < 0,0001) mai frecvent la pacienții care au avut o absorbție scăzută a trasorului. (BNP) și a ajutat la distingerea între pacienții care ar putea muri din cauza progresiei insuficienței cardiace și cei care ar avea un eveniment aritmic. Pacienții cu cel mai scăzut

captările (raportul inimă-mediastin < 1,2) au avut tendința de a muri din cauza progresiei insuficienței cardiace, în timp ce evenimentele aritmice au avut tendința de a apărea la pacienții cu rapoarte inimă-mediastin în intervalul de 1,2 până la 1,6; această constatare sugerează că imagistica moleculară poate fi utilizată pentru a ghida terapia cu defibrilator în viitor.162

Imagistica moleculară cu PET

Meta-hidroxiefedrina marcată cu carbon-11 (11C) (HED, N-metil-metaraminol) este un analog de catecolamine, dezvoltat pentru PET, al terminalelor nervoase simpatice ale

inima și este utilizat ca indice al densității transportorului de recaptare a norepinefrinei și al nivelurilor sinaptice ale norepinefrinei. Împreună cu imagistica de viabilitate FDG, imagistica HED marcată cu 11C se poate dovedi utilă în identificarea pacienților cu cardiomiopatie ischemică care prezintă risc de moarte subită cardiacă.163 Acidul gras cu lanț ramificat |3-metil-p-[123I]-iodofenil-pentadecanoic sub acidul 123BMIPP, sub oxidare limitată a acidului gras miocardic (123BMIPP) în ciuda restabilirii fluxului sanguin miocardic.164 Aceste constatări susțin conceptul că imagistica 123BMIPP poate fi utilizată pentru

oferă o amprentă metabolică a unui episod ischemic indus de stres, care a fost denumit memorie ischemică. Un alt trasor potențial util este acetatul de nC, care a fost folosit pentru studierea metabolismului oxidativ miocardic și a fluxului sanguin miocardic regional și, prin urmare, pentru determinarea eficienței miocardice, la pacienții cu cardiomiopatie dilatată.165

PET este, de asemenea, capabil să cuantifice fluxul sanguin miocardic absolut.17 Acest lucru facilitează detectarea leziunilor stenotice semnificative hemodinamic în arterele coronare și poate facilita detectarea bolii multivasale, de asemenea.100 Cuantificarea fluxului absolut prin PET a fost utilizată pe scară largă pentru a determina efectele medicamentelor și dispozitivelor asupra fluxului sanguin miocardic în termenii acestei abordări107 sau beneficii suplimentare ale acestei abordări. pacientii cu insuficienta cardiaca ramane de stabilit.

Utilizarea tehnicilor de imagistică duală la pacienții cu insuficiență cardiacă

Sistemele de imagistică multimodală PET și tomografie computerizată (CT) au devenit stabilite în practica clinică.108 Există, de asemenea, o tendință de utilizare în creștere a sistemelor hibride SPECT și CT pentru imagistica nucleară convențională. Mai mult decât atât, combinația PET cu RMN poate oferi alte avantaje.109 Cu toate acestea, mai multe probleme tehnice trebuie rezolvate înainte de a putea fi evaluată adevărata valoare

adăugată a acestor sisteme de imagistică hibridă. Aceste tehnologii hibride sunt de așteptat să extindă rolul imagisticii cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă.

REFERINȚE

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizare ghid ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Medicină a Pieptului de către Societatea Internațională de Transplantare a Inimii și L.G. Societatea de ritm. Circulație, 112, e154-e235.

Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., et al. (2008). Ghidurile ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008: Grupul de lucru pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă a ESC (HFA) și aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J, 29, 2388-2442.

Senni, M., Rodeheffer, RJ, Tribouilloy, CM, et al. (1999). Utilizarea ecocardiografiei în managementul insuficienței cardiace congestive în comunitate. J Am Coll Cardiol, 33, 104-170.

Kirkpatrick, JN, Vannan, MA, Narula, J., et al. (2007). Ecocardiografia în insuficiența cardiacă: aplicații, utilitate și noi orizonturi. J Am Coll Cardiol, 50, 381-390.

Lang, RM, Bierig, M., Devereux, RB, et al. (2005). Recomandări pentru cuantificarea camerei: un raport al Comitetului de ghiduri și standarde al Societății Americane de Ecocardiografie și al Grupului de Scriere pentru Cuantificarea Camerei, elaborat în colaborare cu Asociația Europeană de Ecocardiografie, o ramură a Societății Europene de Cardiologie. J Am Soc Echocardiogr, 18, 1440-1403.

0. Mulvagh, SL, Rakowski, H., Vannan, MA, şi colab. (2008). Declarație de consens al Societății Americane de Ecocardiografie privind aplicațiile clinice ale agenților de contrast ultrasonic în ecocardiografie. J Am Soc Echocardiogr, 21, 1179-1201.

Gopal, AS, Shen, Z., Sapin, PM și colab. (1995). Evaluarea funcției cardiace prin ecocardiografie tridimensională comparativ cu metodele convenționale neinvazive. Circulation, 92, 842-853.

Pouleur, AC, le Polain de Waroux, JB, Pasquet, A., et al. (2008). Evaluarea masei și volumelor ventriculare stângi prin ecocardiografie tridimensională la pacienții cu sau fără anomalii de mişcare a peretelui: comparație cu imagistica prin rezonanță magnetică cine. Inima, 94, 1050-1057.

Jenkins, C., Bricknell, K., Chan, J., și colab. (2007). Comparația ecocardiografiei bi și tridimensionale cu imagistica prin rezonanță magnetică secvențială pentru evaluarea volumului ventriculului stâng și a fracției de ejecție în timp la pacienții cu infarct miocardic vindecat. Am J Cardiol, 99, 300-306.

Hendel, RC, Patel, MR, Kramer, CM, et al. (2006). ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 criterii de adecvare pentru tomografia computerizată cardiacă și imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația pentru calitatea direcțiilor strategice Grupul de lucru privind criteriile de adecvare, Colegiul American de Radiologie, Societatea de Tomografie Computerizată Cardiovasculară, Societatea Americană de Resonografie Cardiologică, Societatea Americană de Magnetic Cardiologie Societatea Nord-Americană pentru Imagistica Cardiacă, Societatea pentru Angiografie și Intervenții Cardiovasculare și Societatea de Radiologie Intervențională. J Am Coll Cardiol, 48, 1475-1497.

Klocke, FJ, Baird, MG, Lorell, BH și colab. (2003). Ghidurile ACC/AHA/ASNC pentru utilizarea clinică a imagisticii cu radionuclizi cardiaci - rezumat executiv: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul ACC/AHA/ASNC de revizuire a Ghidurilor din 1995 pentru utilizarea clinică a imagistică cu radionuclizi cardiaci). J Am Coll Cardiol, 42, 1318-1333.

Zaret, BL (2008). Performanța cardiacă. În BL Zaret, & GA Beller (Eds.), Clinical nuclear cardiology. Stadiul tehnicii și direcțiile viitoare (pp. 175-187). St. Louis: Mosby.

Chua, T., Yin, LC, Thiang, TH, și colab. (2000). Acuratețea evaluării automate a funcției ventriculare stângi cu SPECT de perfuzie gated în prezența defectelor de perfuzie și a disfuncției ventriculare stângi: corelație cu ventriculografia și ecocardiografia cu radionuclizi de echilibru. JNucl Cardiol, 7, 301-311.

Faber, TL, Vansant, JP, Pettigrew, RI, et al. (2001). Evaluarea volumelor endocardice ventriculare stângi și a fracțiilor de ejecție calculate din SPECT cu perfuzie închisă cu imagistica prin rezonanță magnetică: compararea a două metode. J Nucl Cardiol, 8, 645-651.

Hansen, CL, Goldstein, RA, Akinboboye, OO, et al. (2007). Perfuzia și funcția miocardică: tomografie computerizată cu emisie de un singur foton. J Nucl Cardiol, 14, e39-e60.

Machac, J., Bacharach, SL, Bateman, TM, et al. (2006). Tomografia cu emisie de pozitroni, perfuzia miocardică și imagistica metabolismului glucozei. J Nucl Cardiol, 13, e121-e151.

Ziadi, MC, Beanlands, RSB, deKemp, R., și colab. Diagnosticul și prognosticul în bolile cardiace folosind imagistica de perfuzie PET cardiacă. În Zaret BL, Beller GA, editori. Cardiologie nucleară clinică. Stadiul tehnicii și direcțiile viitoare. St. Louis, Mosby, în presă.

Diaz, RA, Nihoyannopoulos, P., Athanassopoulos, G., și colab. (1991). Utilitatea ecocardiografiei pentru a diferenția cardiomiopatia dilatată de insuficiența cardiacă congestivă indusă de coronare. Am J Cardiol, 68, 1224-1227.

Cheesman, MG, Leech, G., Chambers, J., et al. (1998). Rolul central al ecocardiografiei în diagnosticul și evaluarea insuficienței cardiace. Societatea Britanică de Ecocardiografie. Inimă, 80 (Supliment 1), S1-S5.

Armstrong, WF și Zoghbi, WA (2005). Ecocardiografia de stres: metodologia actuală și aplicații clinice. J Am Coll Cardiol, 45, 1739-1747.

Douglas, PS, Khandheria, B., Stainback, RF, și colab. (2008). ACCF/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 criterii de adecvare pentru ecocardiografia de stres: un raport al Colegiului American de Cardiologie Fundația de Adecvare Criteriile Task Force, Societatea Americană de Ecocardiografie, Colegiul American al Medicilor de Urgență, Asociația Americană a Inimii, Societatea Americană de Cardiologie Nucleară, Societatea de Tomografie și Intervenție Cardiovasculară, Societatea de Tomografie și Cardiovasculară și Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: aprobat de Heart Rhythm Society și Society of Critical Care Medicine. Circulaţie, 117, 1478-1497.

Elhendy, A., Sozzi, F., van Domburg, RT, et al. (2005). Efectul ischemiei miocardice în timpul ecocardiografiei de stres cu dobutamina asupra mortalității cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă secundară cardiomiopatiei ischemice. Am J Cardiol, 96, 469-473.

McCrohon, JA, Moon, JC, Prasad, SK, et al. (2003). Diferențierea insuficienței cardiace legate de cardiomiopatia dilatată și boala coronariană folosind rezonanța magnetică cardiovasculară îmbunătățită cu gadoliniu. Circulation, 108, 54-59.

Mahrholdt, H., Wagner, A., Deluigi, CC, et al. (2006). Prezentarea, modelele de afectare miocardică și cursul clinic al miocarditei virale. Circulaţie, 114, 1581-1590.

Mahrholdt, H., Goedecke, C., Wagner, A., et al. (2004). Evaluarea rezonanței magnetice cardiovasculare a miocarditei umane: o comparație cu histologie și patologia moleculară. Circulation, 109, 1250-1258.

Wilson, JM, Villareal, RP, Hariharan, R., et al. (2002). Imagistica prin rezonanță magnetică a fibrozei miocardice în cardiomiopatia hipertrofică. Tex Heart Inst J, 29, 176-180.

Smedema, JP, Snoep, G., van Kroonenburgh, MP, și colab. (2005). Evaluarea acurateței rezonanței magnetice cardiovasculare îmbunătățite cu gadoliniu în diagnosticul sarcoidozei cardiace. J Am Coll Cardiol, 45, 1683-1690.

Nagel, E., Lehmkuhl, HB, Bocksch, W., și colab. (1999). Diagnosticul neinvaziv al anomaliilor de mișcare a peretelui induse de ischemie cu utilizarea RMN-ului de stres cu dobutamina cu doze mari: comparație cu ecocardiografia de stres cu dobutamina. Circulation, 99, 763-770.

Kramer, CM, Barkhausen, J., Flamm, SD, și colab. (2008). Protocoale standardizate pentru imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară (CMR), societatea pentru rezonanța magnetică cardiovasculară: Grupul operativ al Consiliului de Administrație privind protocoalele standardizate. J Cardiovasc Magn Reson, 10, 35.

Nagel, E., Lehmkuhl, HB, Klein, C., şi colab. (1999). Influența calității imaginii asupra acurateţei diagnosticului imagistică prin rezonanță magnetică de stres cu dobutamina în comparație cu ecocardiografia de stres cu dobutamina pentru detectarea neinvazivă a ischemiei miocardice. Z Kardiol, 88, 622-630.

Kuijpers, D., Ho, KY, van Dijkman, PR, et al. (2003). Rezonanța magnetică cardiovasculară cu dobutamina pentru detectarea ischemiei miocardice cu utilizarea marcajului miocardic. Circulaţie, 107, 1592-1597.

Jahnke, C., Nagel, E., Gebker, R., și colab. (2007). Valoarea prognostică a testelor de stres prin rezonanță magnetică cardiacă: perfuzia de stres cu adenozină și imagistica în mișcare a peretelui de stres cu dobutamina. Tiraj, 115, 1769-1776.

Schwitter, J., Wacker, CM, van Rossum, AC, și colab. (2008). MR-IMPACT: comparație a rezonanței magnetice cardiace de perfuzie cu tomografia computerizată cu emisie de un singur foton pentru detectarea bolii coronariene într-un studiu multicentric, multiventor, randomizat. Eur Heart J, 4, 480-489.

Schwitter, J., Nanz, D., Kneifel, S., şi colab. (2001). Evaluarea perfuziei miocardice în boala coronariană prin rezonanță magnetică: o comparație cu tomografia cu emisie de pozitroni și angiografia coronariană. Circulation, 103, 2230-2235.

Ibrahim, T., Nekolla, SG, Schreiber, K., et al. (2002). Evaluarea rezervei de flux coronarian: comparație între imagistica prin rezonanță magnetică cu contrast și tomografia cu emisie de pozitroni. J Am Coll Cardiol, 39, 864-870.

Nagel, E., Klein, C., Paetsch, I., şi colab. (2003). Măsurători de perfuzie prin rezonanță magnetică pentru detectarea neinvazivă a bolii coronariene. Circulation, 108, 432-437.

Elkington, AG, Gatehouse, PD, Ablitt, NA, și colab. (2005). Reproductibilitatea interstudii a rezonanței magnetice cardiovasculare de perfuzie cantitativă. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 815-822.

Hachamovitch, R., Hayes, SW, Friedman, JD, et al. (2003). Comparația beneficiului de supraviețuire pe termen scurt asociat cu revascularizarea în comparație cu terapia medicală la pacienții fără boală coronariană anterioară supuși tomografiei computerizate cu perfuzie miocardică de stres cu emisie de foton unic. Circulaţie, 107, 2900-2907.

Hachamovitch, R., Rozanski, A., Hayes, SW, et al. (2006). Predicția beneficiului terapeutic din procedurile de revascularizare miocardică: sunt necesare măsurători atât ale fracției de ejecție a ventriculului stâng în repaus, cât și ale ischemiei miocardice induse de stres? J Nucl Cardiol, 13, 768-778.

Wackers, FJ, Boala coronariană: stresul la efort. În BL Zaret, GA Beller, editori. Cardiologie nucleară clinică. Stadiul tehnicii și direcțiile viitoare. St. Louis, în presă, Mosby, pp. 215-232.

Shaw, LJ, Berman, DS, Maron, DJ și colab. (2008). Terapie medicală optimă cu sau fără intervenție coronariană percutanată pentru a reduce sarcina ischemică: rezultate din substudiul nuclear al studiului privind rezultatele clinice folosind revascularizarea și evaluarea agresivă a medicamentelor (COURAGE). Circulaţie, 117, 1283-1291.

Di Carli, MF, Prcevski, P., Singh, TP, et al. (2000). Fluxul sanguin miocardic, funcția și metabolismul în uimire repetitivă. J Nucl Med, 41, 1227-1234.

Bax, JJ, Poldermans, D., Elhendy, A., et al. (1999). Îmbunătățirea fracției de ejecție a ventriculului stâng, a simptomelor insuficienței cardiace și a prognosticului după revascularizare la pacienții cu boală coronariană cronică și miocard viabil detectat prin ecocardiografie de stres cu dobutamina. J Am Coll Cardiol, 34, 163-169.

Sawada, S., Bapat, A., Vaz, D., et al. (2003). Valoarea incrementală a viabilității miocardice pentru predicția prognosticului pe termen lung la pacienții revascularizaţi chirurgical cu disfuncție ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 42, 2099-2105.

Camici, PG, Prasad, SK și Rimoldi, OE (2008). Uimirea, hibernarea și evaluarea viabilității miocardice. Tiraj, 117, 103-114.

Baer, FM, Voth, E., Schneider, CA, et al. (1995). Comparația imagistică prin rezonanță magnetică cu dobutamina-gradient-eco cu doze mici și tomografia cu emisie de pozitroni cu [18F]fluorodeoxiglucoză la pacienții cu boală coronariană cronică. O abordare funcțională și morfologică a detectării viabilității miocardice reziduale. Circulation, 91, 1006-1015.

Baer, FM, Theissen, P., Crnac, J., et al. (2000). Comparaţie cap la cap a ecocardiografiei dobutamină-transoesofagiană și imagistica prin rezonanță magnetică dobutamină pentru predicția recuperării funcționale a ventriculului stâng la pacienții cu boală coronariană cronică. Eur Heart J, 21, 981-991.

Rehwald, WG, Fieno, DS, Chen, EL, et al. (2002). Concentrațiile de agent de contrast pentru imagistica prin rezonanță magnetică miocardică după leziuni ischemice reversibile și ireversibile. Circulation, 105, 224-229.

Kim, RJ, Fieno, DS, ParrishTB și colab. (1999). Relația dintre creșterea întârziată a contrastului RMN cu leziunile ireversibile, vârsta infarctului și funcția contractilă. Tiraj, 100, 1992-2002.

Wagner, A., Mahrholdt, H., Holly, TA, şi colab. (2003). IRM cu contrast și imagistica de rutină cu perfuzie prin tomografie computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT) pentru detectarea infarctului miocardic subendocardic: un studiu imagistic. Lancet, 361, 374-379.

Kim, RJ, Wu, E., Rafael, A., și colab. (2000). Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă. N Engl J Med, 343, 1445-1453.

Schinkel, AF, Poldermans, D., Elhendy, A., et al. (2007). Evaluarea viabilității miocardice la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Nucl Med, 48, 1135-1146.

Bax, JJ, van der Wall, EE și Harbinson, M. (2004). Tehnici cu radionuclizi pentru evaluarea viabilității miocardice și a hibernării. Heart, 90 (Supliment. 5), v26-v33.

Schinkel, AF, Bax, JJ, Poldermans, D., et al. (2007). Hibernarea miocardului: diagnostic și rezultate pentru pacient. Curr Probl Cardiol, 32, 375-410.

Chareonthaitawee, P., Gersh, BJ, Araoz, PA, și colab. (2005). Revascularizarea în disfuncția ventriculară stângă severă: rolul testării viabilității. J Am Coll Cardiol, 46, 567-574.

Sawada, SG, Allman, KC, Muzik, O., și colab. (1994). Tomografia cu emisie de pozitroni detectează dovezi de viabilitate în restul defectelor de tehnețiu-99m sestamibi. J Am Coll Cardiol, 23, 92-98.

Bax, JJ, Poldermans, D., Elhendy, A., et al. (2001). Sensibilitatea, specificitatea și precizia predictivă a diferitelor tehnici neinvazive pentru detectarea miocardului hibernant. Curr Probl Cardiol, 26, 147-186.

Schelbert, HR, Beanlands, R., Bengel, F., et al. (2003). Perfuzia miocardică PET și imagistica metabolismului glucozei: partea 2 - orientări pentru interpretare și raportare. J Nucl Cardiol, 10, 557-571.

Beanlands, RS, deKemp, RA, Smith, S., et al. (1997). Imagistica PET cu F-18-fluorodeoxiglucoză modifică luarea deciziilor clinice la pacienții cu funcție ventriculară afectată. Am J Cardiol, 79, 1092-1095.

Haas, F., Augustin, N., Helper, K., et al. (2000). Cursul de timp și amploarea ameliorării miocardului disfuncțional la pacienții cu boală coronariană și funcția ventriculară stângă sever deprimată după revascularizare: corelație cu constatările tomografice cu emisie de pozitroni. J Am Coll Cardiol, 36, 1927-1934.

Beanlands, RS, Hendry, PJ, Masters, RG și colab. (1998). Întârzierea revascularizării este asociată cu rata de mortalitate crescută la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă și miocard viabil pe imagistica tomografică cu emisie de pozitroni cu fluor 18-fluorodeoxiglucoză. Tiraj, 98, II51-II56.

Tarakji, KG, Brunken, R., McCarthy, PM și colab. (2006). Testarea viabilității miocardice și efectul intervenției precoce la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng avansat. Tiraj, 113, 230-237.

Beanlands, RS, Nichol, G., Huszti, E., et al. (2007). F-18-fluorodeoxiglucoză tomografie cu emisie de pozitroni asistată de imagistica pentru gestionarea pacienților cu disfuncție ventriculară stângă severă și suspectare de boală coronariană: un studiu randomizat, controlat (PARR-2). J Am Coll Cardiol, 50, 2002-2012.

Gaasch, WH și Meyer, TE (2008). Răspunsul ventricularului stâng la insuficiența mitrală: implicații pentru management. Circulation, 118, 2298-2303.

Bonow, RO, Carabello, BA, Chatterjee, K., et al. (2008). 2008 Actualizare focalizată încorporată în ghidurile ACC/AHA 2006 pentru managementul pacienților cu boală cardiacă valvulară: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 1998 pentru managementul pacienților cu boală cardiacă valvulară): susținut de Societatea de anghezie cardiovasculară și de Cardiovascular Society for Cardiovascular Society Intervenții și Societatea Chirurgilor Toracici. Tiraj, 118, e523-e661.

Zoghbi, WA, Enriquez-Sarano, M., Foster, E., et al. (2003). Recomandări pentru evaluarea severității insuficienței valvulare native cu ecocardiografie bidimensională și Doppler. J Am Soc Echocardiogr, 16, 777-802.

Baumgartner, H., Hung, J., Bermejo, J., et al. (2009). Evaluarea ecocardiografică a stenozei valvei: recomandări EAE/ASE pentru practica clinică. J Am Soc Echocardiogr, 22, 1-23.

Monin, JL, Monchi, M., Gest, V., et al. (2001). Stenoză aortică cu disfuncție ventriculară stângă severă și gradienți de presiune transvalvular scăzut: stratificarea riscului prin ecocardiografie cu dobutamină în doză mică. J Am Coll Cardiol, 37, 2101-2107.

Monin, JL, Quere, JP, Monchi, M., et al. (2003). Stenoza aortică cu gradient scăzut: stratificarea riscului operator și predictori pentru rezultatul pe termen lung: un studiu multicentric care utilizează hemodinamica stresului cu dobutamina. Circulation, 108, 319-324.

Higgins, CB, Wagner, S., Kondo, C., şi colab. (1991). Evaluarea bolii valvulare cardiace cu imagistica prin rezonanță magnetică eco gradient cine. Circulation, 84, 198-207.

Globits, S., & Higgins, CB (1995). Evaluarea bolii cardiace valvulare prin imagistica prin rezonanță magnetică. Am Heart J, 129, 369-381.

Caruther, SD, Lin, SJ, Brown, P., și colab. (2003). Valoarea practică a imagistică prin rezonanță magnetică cardiacă pentru cuantificarea clinică a stenozei valvei aortice: comparație cu ecocardiografia. Circulation, 108, 2236-2243.

Friedrich, MG, Schulz-Menger, J., Poetsch, T., et al. (2002). Cuantificarea stenozei aortice valvulare prin imagistica prin rezonanță magnetică. Am Heart J, 144, 329-334.

John, AS, Dill, T., Brandt, RR, și colab. (2003). Rezonanța magnetică pentru evaluarea zonei valvei aortice în stenoza aortică: cum se compară cu standardele de diagnostic actuale? J Am Coll Cardiol, 42, 519-526.

Kupfahl, C., Honold, M., Meinhardt, G., et al. (2004). Evaluarea stenozei aortice prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară: comparație cu tehnicile clinice de rutină stabilite. Heart, 90, 893-901.

Zile, MR, Baicu, CF, & Gaasch, WH (2004). Insuficiență cardiacă diastolică - anomalii în relaxarea activă și rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. N Engl J Med, 350, 1953-1959.

Paulus, WJ, Tschope, C., Sanderson, JE, et al. (2007). Cum se diagnostichează insuficiența cardiacă diastolică: o declarație de consens cu privire la diagnosticul insuficienței cardiace cu fracțiune normală de ejecție a ventriculului stâng de către Asociațiile de insuficiență cardiacă și ecocardiografie ale Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 28, 2539-2550.

Oh, JK, Hatle, L., Tajik, AJ și colab. (2006). Insuficiența cardiacă diastolică poate fi diagnosticată prin ecocardiografie cuprinzătoare bidimensională și Doppler. J Am Coll Cardiol, 47, 500-506.

Lester, SJ, Tajik, AJ, Nishimura, RA, et al. (2008). Deblocarea misterelor funcției diastolice: descifrarea Pietrei Rosetta 10 ani mai târziu. J Am Coll Cardiol, 51, 679-689.

Nagueh, SF, Appleton, CP, Gillebert, TC și colab. (2009). Recomandări pentru evaluarea funcției diastolice a ventriculului stâng prin ecocardiografie. J Am Soc Echo- cardiogr, 22, 107-133.

Abhayaratna, WP, Seward, JB, Appleton, CP și colab. (2006). Dimensiunea atrială stângă: determinanți fiziologici și aplicații clinice. J Am Coll Cardiol, 47, 2357-2363.

Dokainish, H., Sengupta, R., Pillai, M., et al. (2008). Evaluarea funcției sistolice ventriculare stângi folosind ecocardiografie la pacienții cu fracțiune de ejecție păstrată și presiune diastolică crescută. Am J Cardiol, 101, 1766-1771.

Dokainish, H., Zoghbi, WA, Lakkis, NM, și colab. (2005). Puterea predictivă incrementală a peptidei natriuretice de tip B și ecocardiografie Doppler tisulară în prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 45, 1223-1226.

Koyama, J., Ray-Sequin, PA și Falk, RH (2003). Funcția miocardică longitudinală evaluată prin ecocardiografie Doppler tisulară cu viteza tisulară, deformarea și rata de deformare la pacienții cu amiloidoză cardiacă AL (primară). Circulation, 107, 2446-2452.

Nagueh, SF, Middleton, KJ, Kopelen, HA, et al. (1997). Imagistica Doppler tisulară: o tehnică neinvazivă pentru evaluarea relaxării ventriculului stâng și estimarea presiunilor de umplere. J Am Coll Cardiol, 30, 1527-1533.

Kasner, M., Westermann, D., Steendijk, P., et al. (2007). Utilitatea ecocardiografiei Doppler și a imagistică Doppler tisulară în estimarea funcției diastolice în insuficiența cardiacă cu fracție de ejecție normală: un studiu comparativ de cateterism Doppler-conductanță. Circulation, 116, 637-647.

Dokainish, H., Zoghbi, WA, Lakkis, NM, și colab. (2004). Evaluarea optimă neinvazivă a presiunilor de umplere a ventriculului stâng: o comparație a ecocardiografiei Doppler tisulară și a peptidei natriuretice de tip B la pacienții cu catetere de arteră pulmonară. Circulation, 109, 2432-2439.

Rivas-Gotz, C., Manolios, M., Thohan, V., et al. (2003). Impactul fracției de ejecție a ventriculului stâng asupra estimării presiunilor de umplere a ventriculului stâng folosind Doppler tisular și viteza de propagare a fluxului. Am J Cardiol, 91, 780-784.

Fieno DS, Jaffe, WC, Simonetti, OP și colab. (2002). TrueFISP: evaluarea preciziei pentru măsurarea masei ventriculare stângi într-un mod animal. JMagn Reson Imaging, 15, 526-531.

Plein, S., Bloomer, TN, Ridgway, JP, et al. (2001). Imagistica prin rezonanță magnetică cu precesiune liberă în stare de echilibru a inimii: comparație cu imagistica gradientecho segmentată în spațiu k. J Magn Reson Imaging, 14, 230-236.

Alfakih, K., Bloomer, T., Bainbridge, S., et al. (2004). O comparație a masei ventriculare stângi între ecocardiografia bidimensională, folosind imagistica fundamentală și armonică tisulară, și RMN cardiac la pacienții cu hipertensiune arterială. Eur J Radiol, 52, 103-109.

Semelka, RC, Tomei, E., Wagner, S., et al. (1990). Reproductibilitatea interstudii a măsurătorilor dimensionale și funcționale între studiile de rezonanță magnetică cinematografică în ventriculul stâng anormal morfologic. Am Heart J, 119, 1367-1373.

Sachdev, V., Shizukuda, Y., Brenneman, CL, et al. (2005). Remodelarea volumetrică atrială stângă este predictivă pentru capacitatea funcțională în cardiomiopatia hipertrofică neobstructivă. Am Heart J, 149, 730-736.

Therkelsen, SK, Groenning, BA, Svendsen, JH, et al. (2005). Volumul și funcția atrială și ventriculară în fibrilația atrială persistentă și permanentă, un studiu imagistic prin rezonanță magnetică. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 465-473.

Hudsmith, LE, Cheng, AS, Tyler, DJ și colab. (2007). Evaluarea volumelor atriale stângi la 1,5 tesla și 3 tesla utilizând imagistica cinematografică FLASH și SSFP. J Cardiovasc Magn Reson, 9, 673-679.

Paelinck, BP, Lamb, HJ, Bax, JJ și colab. (2004). Maparea fluxului MR a modificărilor induse de dobutamina în funcția cardiacă diastolică. J Magn Reson Imaging, 19, 176-181.

Rathi, VK, Doyle, M., Yamrozik, J., et al. (2008). Evaluarea de rutină a funcției diastolice a ventriculului stâng prin rezonanță magnetică cardiovasculară: o abordare practică. J Cardiovasc Magn Reson, 10, 36.

Tseng, WY, Liao, TY și Wang, JL (2002). Funcții normale sistolice și diastolice ale ventriculului stâng și atriului stâng prin imagistica prin rezonanță magnetică cine. J Cardiovasc Magn Reson, 4, 443-457.

Westwood, MA, Wonke, B., Maceira, AM și colab. (2005). Funcția diastolică a ventriculului stâng în comparație cu rezonanța magnetică cardiovasculară T2* pentru detectarea precoce a supraîncărcării miocardice cu fier în talasemia majoră. J Magn Reson Imaging, 22, 229-233.

Maceira, AM, Prasad, SK, Khan, M., et al. (2006). Funcția sistolică și diastolică a ventriculului drept de referință normalizată în funcție de vârstă, sex și suprafață corporală de la rezonanța magnetică cardiovasculară de precesiune liberă. Eur Heart J, 27, 2879-2888.

Paelinck, BP, de Roos, A., Bax, JJ, et al. (2005). Fezabilitatea imagistică prin rezonanță magnetică tisulară: un studiu pilot în comparație cu imagistica Doppler tisulară și măsurarea invazivă. J Am Coll Cardiol, 45, 1109-1116.

Marcus, JT, Gotte, MJ, van Rossum, AC și colab. (1997). Funcția miocardică în regiunile infarctate și îndepărtate la începutul infarctului la om: evaluarea prin etichetare prin rezonanță magnetică și analiza deformarii. Magn Reson Med, 38, 803-810.

Kuijer, JP, Marcus, JT, Gotte, MJ și colab. (2002). Tulpini miocardice tridimensionale la sfârșitul sistolei și în timpul diastolei în ventriculul stâng al oamenilor normali. J Cardiovasc Magn Reson, 4, 341-351.

Edvardsen, T., Rosen, BD, Pan, L., și colab. (2006). Disfuncția diastolică regională la persoanele cu hipertrofie ventriculară stângă măsurată prin imagistica prin rezonanță magnetică marcată - Studiul multietnic al aterosclerozei (MESA). Am Heart J, 151, 109-114.

Castillo, E., Osman, NF, Rosen, BD, și colab. (2005). Evaluarea cantitativă a funcției miocardice regionale cu etichetare MR într-un studiu multicentric: acordul interobservator și intraobservator al analizei rapide a tulpinii cu fază armonică (HARP) RMN. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 783-791.

Rademakers, FE, Buchalter, MB, Rogers, WJ, et al. (1992). Disocierea dintre derularea și umplerea ventriculului stâng. Accentuarea prin catecolamine. Circulație, 85, 1572-1581.

Stuber, M., Scheidegger, MB, Fischer, SE, și colab. (1999). Modificări ale mișcării miocardice locale la pacienții care suferă de suprasolicitare de presiune din cauza stenozei aortice. Circulation, 100, 361-368.

Dong, SJ, Hees, PS, Siu, CO și colab. (2001). Evaluarea RMN a relaxării LV prin rata de deztors: o nouă măsură de fază izovolumică a tau. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281, H2002-H2009.

Eguchi, M., Tsuchihashi, K., Hotta, D., et al. (2000). Scanarea perfuziei miocardice cu tecnețiu-99m sestamibi/tetrofosmină în sarcoidoza cardiacă și noncardică. Cardiologie, 94, 193-199.

Spirito, P., Maron, BJ, & Bonow, RO (1986). Evaluarea neinvazivă a funcției diastolice a ventriculului stâng: analiza comparativă a tehnicilor ecocardiografice Doppler și angiografice cu radionuclizi. J Am Coll Cardiol, 7, 518-526.

Lindqvist, P., Calcutteea, A., & Henein, M. (2008). Ecocardiografia în evaluarea funcției inimii drepte. Eur J Echocardiogr, 9, 225-234.

Meluzin, J., Spinarova, L., Bakala, J., et al. (2001). Imagistica tisulară Doppler pulsată a vitezei mișcării sistolice inelare tricuspidiene; o metodă nouă, rapidă și neinvazivă de evaluare a funcției sistolice a ventriculului drept. Eur Heart J, 22, 340-348.

Dokainish, H., Sengupta, R., Patel, R., et al. (2007). Utilitatea imagistică Doppler a țesutului ventricular drept pentru a prezice rezultatul insuficienței cardiace ventriculare stângi independent de funcția diastolică a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 99, 961-965.

Gondi, S. și Dokainish, H. (2007). Doppler țesut ventricular drept și imagistica de tulpină: gata pentru utilizare clinică?. Ecocardiografie, 24, 522-532.

Lee, KS, Abbas, AE, Khandheria, BK și colab. (2007). Evaluarea ecocardiografică a parametrilor hemodinamici ai inimii drepte. J Am Soc Echocardiogr, 20, 773-782.

Chow, PC, Liang, XC, Lam, WW și colab. (2008). Dissincronia ventriculară dreaptă mecanică la pacienți după operația de comutare atrială pentru transpunerea arterelor mari. Am J Cardiol, 101, 874-881.

Henkens, IR, van Straten, A., Schalij, MJ, et al. (2007). Predicția rezultatului înlocuirii valvei pulmonare în tetralogia adulților la pacienții Fallot. Ann Thorac Surg, 83, 907-911.

Schoen, SP, Kittner, T., Bohl, S., și colab. (2006). Închiderea transcateter a defectelor septului atrial îmbunătățește volumul ventriculului drept, masa, funcția, presiunea pulmonară și clasa funcțională: un studiu imagistic prin rezonanță magnetică. Heart, 92, 821-826.

Coats, L., Khambadkone, S., Derrick, G., și colab. (2006). Consecințele fiziologice și clinice ale ameliorării obstrucției tractului de ieșire a ventriculului drept târziu după repararea defectelor cardiace congenitale. Tiraj, 113, 2037-2044.

Grothues, F., Moon, JC, Bellenger, NG, et al. (2004). Reproductibilitatea interstudii a volumelor, funcţiei şi masei ventriculare drepte cu rezonanţă magnetică cardiovasculară. Am Heart J, 147, 218-223.

Alfakih, K., Plein, S., Bloomer, T., et al. (2003). Comparaţia măsurătorilor volumului ventricularului drept între orientarea axială şi cea scurtă folosind imagistica prin rezonanţă magnetică cu precesiune liberă în stare de echilibru. JMagn Reson Imaging, 18, 25-32.

Alfakih, K., Plein, S., Thiele, H., et al. (2003). Dimensiuni normale ale ventriculului stâng şi drept uman pentru RMN, aşa cum au fost evaluate prin eco gradient turbo şi secvenţe de imagistică de precesie liberă la starea de echilibru. J Magn Reson Imaging, 17, 323-329.

Hudsmith, LE, Petersen, SE, Francis, JM şi colab. (2005). Dimensiunile normale ale ventriculului stâng şi dreptului uman şi ale atriului stâng utilizând imagistica prin rezonanţă magnetică cu precesiune liberă în stare de echilibru. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 775-782.

Tandri, H., Daya, SK, Nasir, K., şi colab. (2006). Valori de referinţă normale pentru ventriculul drept adult prin imagistica prin rezonanţă magnetică. Am J Cardiol, 98, 1660-1664.

Marcus, JT, Vonk-Noordegraff, A., Roeleveld, RJ, et al. (2001). Umplerea ventriculară stângă afectată din cauza supraîncărcării presiunii ventriculare drepte în hipertensiunea pulmonară primară: monitorizare neinvazivă prin RMN. Cufăr, 119, 1761-1765.

Gan, CT, Lankhaar, JW, Marcus, JT, et al. (2006). Umplerea ventriculară stângă afectată din cauza interacţiunii ventriculare dreapta la stânga la pacienţii cu hipertensiune arterială pulmonară. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 290, H1528-H1533.

Gorcsan, J., III, Abraham, T., Agler, DA, et al. (2008). Ecocardiografie pentru terapia de resincronizare cardiacă: recomandări pentru performanţă şi raportare - un raport de la Societatea Americană de Ecocardiografie Dyssynchrony Writing Group aprobat de Heart Rhythm Society. J Am Soc Echocardiogr, 21, 191-213.

Gorcsan, J., III (2008). Rolul ecocardiografiei în determinarea candidaturii pentru terapia de resincronizare cardiacă. Curr Opin Cardiol, 23, 16-22.

Van de Veire, NR, Bleeker, GB, de Sutter, J., et al. (2007). Imagistica de sincronizare a ţesuturilor măsoară cu precizie asincronia ventriculară stângă şi prezice răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă. Inima, 93, 1034-1039.

Penicka, M., Bartunek, J., De Bruyne, B., et al. (2004). Îmbunătăţirea funcţiei ventriculare stângi după terapia de resincronizare cardiacă este prezisă de ecocardiografia imagistică Doppler tisulară. Circulation, 109, 978-983.

Yu, CM, Zhang, Q., Fung, JW, şi colab. (2005). Un instrument nou pentru evaluarea asincroniei sistolice şi identificarea respondenţilor la terapia de resincronizare cardiacă prin imagistica de sincronizare tisulară. J Am Coll Cardiol, 45, 677-684.

Lim, P., Buakhamsri, A., Popovic, ZB, et al. (2008). Indicele de întârziere a tulpinii longitudinale prin imagistica de urmărire a speckle: un nou marker de răspuns la terapia de resincronizare cardiacă. Circulaţie, 118, 1130-1137.

Chung, ES, Leon, AR, Tavazzi, L., et al. (2008). Rezultatele studiului Predictorii de răspuns la CRT (PROSPECT). Circulation, 117, 2608-2616.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracție de ejecție redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Anglia, B., Lee, A., Tran, T., și colab. (2005). Criterii de rezonanță magnetică pentru studiile viitoare ale terapiei de resincronizare cardiacă. J Cardiovasc Magn Reson, 7, 827-834.

Helm, RH, Byrne, M., Helm, PA, și colab. (2007). Harta tridimensională a locului optim de stimulare a ventriculului stâng pentru resincronizarea cardiacă. Circulation, 115, 953-961.

White, JA, Yee, R., Yuan, X., și colab. (2006). Imagistica prin rezonanță magnetică cu îmbunătățire întârziată prezice răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu asincronie intraventriculară. J Am Coll Cardiol, 48, 1953-1960.

Nazarian, S., Bluemke, DA, Lardo, AC, et al. (2005). Evaluarea prin rezonanță magnetică a substratului pentru tahicardia ventriculară inductibilă în cardiomiopatia nonischemică. Circulaţie, 112, 2821-2825.

Adabag, MS, Maron, BJ, Appelbaum, E., și colab. (2008). Apariția și frecvența aritmiilor în cardiomiopatia hipertrofică în relație cu îmbunătățirea întârziată a rezonanței magnetice cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 51, 1369-1374.

Kwon, DH, Setser, RM, Popovic, ZB și colab. (2008). Asocierea fibrozei miocardice, electrocardiografiei și tahiaritmiei ventriculare în cardiomiopatia hipertrofică: un studiu RMN cu contrast întârziat. Int J Cardiovasc Imaging, 6, 617-625.

Schmidt, A., Azevedo, CF, Cheng, A., şi colab. (2007). Eterogenitatea ţesutului de infarct prin imagistica prin rezonanţă magnetică identifică o susceptibilitate crescută la aritmia cardiacă la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă. Tiraj, 115, 2006-2014.

Siegrist, PT, Comte, N., Holzmeister, J., et al. (2008). Efectele programării întârzierii AV asupra resincronizării ventriculare: rolul ventriculografiei cu radionuclizi. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 35, 1516-1522.

Henneman, MM, Chen, J., Dibbets-Schneider, P., și colab. (2007). Poate asincronia VS, așa cum a fost evaluată cu analiza de fază pe SPECT cu perfuzie miocardică închisă, să prezică răspunsul la CRT? J Nucl Med, 48, 1104-1111.

Thompson, K., Saab, G., Birnie, D., și colab. (2006). Este alterat metabolismul glucozei septale la pacienții cu bloc de ramură stângă și cardiomiopatie ischemică? J Nucl Med, 47, 1763-1768.

Nowak, B., Stellbrink, C., Sinha, AM și colab. (2004). Efectele terapiei de resincronizare cardiacă asupra fluxului sanguin miocardic măsurat prin tomografia cu emisie de pozitroni în apă oxigen-15 în cardiomiopatia dilatată idiopatică și blocul de ramură stângă. Am J Cardiol, 93, 496-499.

Lindner, O., Sorensen, J., Vogt, J., și colab. (2006). Eficiența cardiacă și consumul de oxigen măsurat cu 11C-acetat PET după terapia de resincronizare cardiacă pe termen lung. J Nucl Med, 47, 378-383.

Ypenburg, C., Schalij, MJ, Bleeker, GB, et al. (2006). Gradul de viabilitate pentru a prezice răspunsul la terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică. J Nucl Med, 47, 1565-1570.

Sugeng, L., Mor-Avi, V., & Lang, RM (2008). Ecocardiografia tridimensională: majoratul. Inima, 94, 1123-1125.

Nikitin, NP, Constantin, C., Loh, PH și colab. (2006). Ecocardiografie tridimensională de nouă generație pentru măsurători volumetrice și funcționale ale ventriculului stâng: comparație cu rezonanța magnetică cardiacă. Eur J Echocardiogr, 7, 365-372.

Tamborini, G., Brusoni, D., Torres Molina, JE, et al. (2008). Fezabilitatea unei ecocardiografii tridimensionale de nouă generație pentru măsurători volumetrice și funcționale ale ventriculului drept. Am J Cardiol, 102, 499-505.

Suh, IW, Song, JM, Lee, EY și colab. (2008). Volumul atriului stâng măsurat prin ecocardiografie tridimensională în timp real prezice rezultatele clinice la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă și în ritm sinusal. J Am Soc Echocardiogr, 21, 439-445.

Perk, G., Tunick, PA și Kronzon, I. (2007). Imagistica bidimensională non-Doppler prin ecocardiografie - de la considerații tehnice la aplicații clinice. J Am Soc Echocardiogr, 20, 234-243.

Wang, J., Khoury, DS, Yue, Y., și colab. (2008). Răsucirea ventriculului stâng și deformarea circumferențială păstrate, dar deformarea longitudinală și radială deprimată la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. Eur Heart J, 29, 1283-1289.

Wang, J., Khoury, DS, Yue, Y., și colab. (2007). Frecvența de derulare a ventriculului stâng prin ecocardiografie de urmărire a speckle. Circulation, 116, 2580-2586.

Dokainish, H., Sengupta, R., Pillai, M., et al. (2008). Utilitatea noilor indici de tulpină diastolică și rata de deformare pentru estimarea presiunii de umplere a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 101, 1504-1509.

De Boeck, BW, Kirn, B., Teske, AJ, et al. (2008). Cartografierea tridimensională a modelelor de activare mecanică, asincronismului contractil și a decoordonării prin ecocardiografie bidimensională a tulpinilor: rațiunea și proiectarea unui nou set de instrumente software. Ecografia Cardiovasc, 6, 22.

Osman, NF, Kerwin, WS, McVeigh, ER și colab. (1999). Urmărirea mișcării cardiace folosind imagistica prin rezonanță magnetică în fază armonică cinematografică (HARP). Magn Reson Med, 42, 1048-1060.

Valette, H., Syrota, A., & Merlet, P. (1996). Utilizarea de radiofarmaceutice PET pentru a sonda receptorii cardiaci. În M. Schwaiger (Ed.), Tomografia cu emisie de pozitroni cardiace (pp. 331-351). Boston: Kluwer.

Bengel, FM și Schwaiger, M. (2004). Evaluarea funcției neuronale simpatice cardiace folosind imagistica PET. J Nucl Cardiol, 11, 603-616.

Matsui, T., Tsutamoto, T., Maeda, K., et al. (2002). Valoarea prognostică a imagisticii repetate cu 123I-metaiodobenzilguanidină la pacienții cu cardiomiopatie dilatată cu insuficiență cardiacă congestivă înainte și după tratamente optimizate - comparație cu factorii neuroumorali. Circ J, 66, 537-543.

Gerson, MC, Craft, LL, McGuire, N., și colab. (2002). Carvedilolul îmbunătățește funcția ventriculară stângă la pacienții cu insuficiență cardiacă cu cardiomiopatie dilatată idiopatică și o gamă largă de funcții ale sistemului nervos simpatic, măsurate prin iod 123 metaiodobenzilguanidină. J Nucl Cardiol, 9, 608-615.

Hughes S. ADMIRE-HF: Noul test de imagistică ajută la definirea mai bună a riscului în insuficiența cardiacă (articol online): http://www.theheart.org/article/956053.do. Accesat la 13 ianuarie 2010.

Fallavollita, JA, Luisi, AJ, Jr., Michalek, SM, et al. (2006). Predicția evenimentelor aritmice cu tomografie cu emisie de pozitrone: proiectare și metode de studiu PAREPET. Contemp Clin Trials, 27, 374-388.

Messina, SA, Aras, O., & Dilsizian, V. (2007). Recuperarea întârziată a metabolismului acizilor grași după ischemia miocardică tranzitorie: o potențială țintă imagistică pentru „memoria ischemică”. Curr Cardiol Rep, 9, 159-165.

Beanlands, RS și Schwaiger, M. (1995). Modificări ale consumului de oxigen miocardic și eficienței cu terapia insuficienței cardiace măsurate prin PET cu acetat 11C. Can J Cardiol, 11, 293-300.

Yoshinaga, K., Katoh, C., Noriyasu, K., et al. (2003). Reducerea rezervei de flux coronarian în zonele cu și fără ischemie la imagistica de perfuzie de stres la pacienții cu boală coronariană: un studiu folosind PET cu apă marcată cu oxigen 15. J Nucl Cardiol, 10, 275-283.

Kaufmann, PA și Camici, PG (2005). Măsurarea fluxului sanguin miocardic prin PET: aspecte tehnice și aplicații clinice. J Nucl Med, 46, 75-88.

Di Carli, MF și Hachamovitch, R. (2007). Noua tehnologie pentru evaluarea neinvaziva a bolii coronariene. Circulation, 115, 1464-1480.

Pichler, BJ, Wehrl, HF, Kolb, A., și colab. (2008). Tomografia cu emisie de pozitroni/ imagistica prin rezonanță magnetică: următoarea generație de imagistică multimodală? Semin Nucl Med, 38, 199-208.

CAPITOLUL 37

Utilizarea biomarkerilor în evaluarea insuficienței cardiace

Leo Slavin, Lori B. Daniels și Alan S. Maisel

Concluzie, 557

Abordarea diagnosticului de insuficiență cardiacă acută este complexă și provocatoare, deoarece are manifestări eterogene și semne și simptome nespecifice.1 În mod clasic, studenții sunt învățați că o anamneză atentă la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă congestivă (ICC) provoacă simptome de dispnee, ortopnee și dispnee paroxistică nocturnă, în timp ce examenul fizic venos, ragulale și presiunea crescută3. galop și edem periferic pitting (vezi și capitolul 35). Cu toate acestea, este bine documentat că, în practică, manifestarea clinică a insuficienței cardiace, chiar și în combinație cu radiografii toracice, electrocardiograme și evaluări standard de laborator, deseori nu confirmă diagnosticul. Adesea, clinicienii trebuie să ia în considerare alte cauze ale dispneei, cum ar fi boala pulmonară obstructivă cronică sau pneumonia, care pot întârzia tratamentul necesar. Creșterea și dezvoltarea diferitelor clase de biomarkeri îmbunătățesc înțelegerea patogenezei, diagnosticului și prognosticului insuficienței cardiace.

BIOMARKERI ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

Morrow și de Lemos2 au propus trei criterii necesare pentru ca un biomarker să fie util clinic. În primul rând, testul trebuie să fie precis, precis și rapid disponibil pentru clinician la un cost relativ scăzut. În al doilea rând, biomarkerul ar trebui să ofere informații suplimentare care nu sunt presupuse din constatările evaluării clinice. În al treilea rând, valoarea măsurată absolută ar trebui să ajute în luarea deciziilor clinice.2 În prezent, puțini biomarkeri pot îndeplini toate aceste cerințe. Biomarkerii care îndeplinesc aceste criterii reflectă diferitele mecanisme (cum ar fi întinderea biomecanică, inflamația și leziunile miocitelor) care sunt implicate în fiziopatologia și istoria naturală a insuficienței cardiace. Acești markeri, individual și în comun, oferă informații importante pentru evaluarea progresiei bolii, diagnosticarea exacerbărilor acute și stabilirea prognosticului.

Markeri ai întinderii miocardice

Peptide natriuretice

Biologie. Trei peptide natriuretice majore - peptida natriuretică atrială (ANP), peptida natriuretică de tip B (BNP) și peptida natriuretică de tip C - contracarează efectele supraîncărcării de volum sau activării adrenergice a sistemului

cardiovascular. ANP este sintetizat în primul rând în atrii, stocat în granule și, sub declanșatoare minore, cum ar fi exercițiul, este eliberat în circulație.3 BNP are stocare minimă în granule și este sintetizat și secretat în explozii în primul rând de către ventriculi.3 Peptida natriuretică de tip C este un produs al celulelor endoteliale și poate fi protectoare în circulația post-miocardică în remodelare. ANP și BNP se leagă de diferite țesuturi și induc vasodilatație, natriureză și diureză.5

Presiunea ventriculară stângă sau supraîncărcarea de volum are ca rezultat stresul peretelui miocardic care inițiază sinteza peptidei natriuretice precursoare de tip pro-B (pre-proBNP). Pre-proBNP este inițial scindat la proBNP și apoi la BNP, forma biologic activă, și fragmentul N-terminal inactiv, NT-proBNP (Figura 37-1). Mecanismul de acțiune al peptidelor natriuretice este mediat prin receptorii de peptide natriuretice legați de membrană (NPR). NPR-A se leagă de preferință ANP și BNP, iar NPR-B leagă în primul rând peptida natriuretică de tip C. Interacțiunea peptidă natriuretică-receptor activează enzima guanilil ciclază, care duce la producerea de guanozin monofosfat ciclic. Clearance-ul peptidelor natriuretice este mediată prin NPR-C, degradarea prin

CH 37

-< proBNP ►

(108 aminoacizi)

1

76

77

108

Corin

FIGURA 37-1 Sinteza peptidei natriuretice de tip B (BNP) și a peptidei natriuretice de tip B amino terminal (NT-proBNP).

BNP ►

(32 de aminoacizi)
Activ

pacienții cu dispnee; sensibilitatea și specificitatea acestuia au fost demonstrate în diagnosticul de ICC (ASC = 0,94).14 A fost propus un nivel de cutoff al NT-proBNP mai mic de 300 pg/mL pentru a exclude insuficiența cardiacă ca cauză a dispneei.

Utilizarea peptidelor natriuretice s-a dovedit, de asemenea, a fi semnificativ rentabilă. În studiul BNP pentru evaluarea dificultății acute de respirație (BASEL), 452 de pacienți din departamentul de urgență cu dispnee au fost repartizați aleatoriu unor afecțiuni care implicau o singură măsurare a nivelului BNP față de nici o astfel de măsurare. Cercetătorii au raportat o reducere cu 10% a ratei de admitere și o scădere de 3 zile a duratei mediane a șederii cu utilizarea nivelului BNP, ceea ce a reprezentat o economie totală a costurilor de 1800 USD per pacient, fără o creștere a mortalității sau spitalizări repetate15.

Niveluri crescute de peptide natriuretice în alte situații clinice. Pentru utilizarea optimă a peptidelor natriuretice, este important să fiți conștienți de scenarii clinice, altele decât insuficiența cardiacă acută, care pot determina creșterea nivelului de peptide natriuretice. Pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă, dar fără o exacerbare acută pot avea niveluri intermediare de BNP, așa cum s-a arătat în studiul Breathing Not Properly.13 Sindromul coronarian acut este, de asemenea, asociat cu niveluri crescute de peptide natriuretice: Ischemia acută provoacă disfuncție diastolică tranzitorie, care are ca rezultat creșterea presiunii ventriculare stângi, creșterea presiunii ventriculare stângi, creșterea stresului de sinteză a peretelui și adiasei. BNP.17 Rolul BNP este poate cel mai util în diferențierea între cauzele cardiace și pulmonare ale dificultății de respirație. Deși valorile peptidelor natriuretice pot fi crescute la niveluri intermediare la pacienții cu boală pulmonară subiacentă, acestea tind să rămână semnificativ mai mici decât la pacienții care prezintă ICC. vs. 109 pg/mL, P < 0,0001).13 În plus, disfuncția inimii pe partea dreaptă de la embolie pulmonară semnificativă hemodinamic, boala pulmonară severă și hipertensiune pulmonară pot duce la niveluri crescute de peptide natriuretice.19-22 Prin urmare, atunci când nivelurile de peptide natriuretice sunt considerate intermediare și alte niveluri de peptide natriuretice sunt considerate intermediare față de alte niveluri acute ale pacientului. cauzele care pun viața în pericol ale dispneei.

Stările hiperdinamice de sepsis, ciroză și hipertiroidism pot fi, de asemenea, asociate cu niveluri crescute de peptide natriuretice.23-25 Aceste niveluri sunt, de asemenea, crescute în contextul fibrilației atriale.26 Studiul Breathing Not Properly a demonstrat că BNP a funcționat încă bine la pacienții cu fibrilație atrială; ASC a fost de 0,84, în comparație cu 0,91 pentru întreaga cohortă. Creșterea limitei la 200 pg/mL pentru acești pacienți a îmbunătățit specificitatea și valoarea predictivă pozitivă pentru diagnosticarea insuficienței cardiace.27

Avertismente. Pe lângă stresul peretelui, alți factori au fost asociați cu niveluri crescute de peptide natriuretice. Îmbătrânirea pare să fie asociată cu niveluri crescute de BNP, independent de gradul de disfuncție diastolică.10-11. Mecanismele posibile pot include alterarea funcției renale, modificări ale biosintezei și procesării peptidelor natriuretice la nivel celular sau o reducere a clearance-ului receptorului NPR-C.28 Femeile par să aibă același nivel de peptide natriuretice decât bărbații. vârsta.10,11 Deși motivele acestei diferențe de sex nu sunt clare, unii autori au propus că diferențele de estrogen sau testosteron pot fi responsabile.10,29

Asocierea dintre nivelurile de peptide natriuretice și funcția renală este complexă. În cazul disfuncției renale, concentrațiile crescute de peptide natriuretice pot proveni din creșterea presiunii atriale, a presiunii sistemice sau a masei ventriculare. Mulți pacienți cu boală renală au hipertensiune arterială care are ca rezultat hipertrofie semnificativă a ventriculului stâng, iar afecțiunile cardiace comorbide sunt, de asemenea, frecvente.

Această interacțiune dintre inimă și rinichi la pacienții cu funcție renală redusă reprezintă o componentă a creșterii nivelurilor de peptide natriuretice, reflectând niveluri ridicate de peptide natriuretice fiziologice „adevărate". mai puțin de 60 ml/min/1,7 m2.31

Interpretarea nivelurilor de NT-proBNP în contextul disfuncției renale este mai dificilă deoarece clearance-ul nu este mediat de NPR-C sau de endopeptidază neutră și este mai dependent de funcția renală. GFR pare să fie mai puternic corelat cu NT-proBNP (r = -0,55) decât cu BNP, deși discrepanța poate fi oarecum mai puțin proeminentă la pacienții cu ICC acută (r = -0,33 pentru nivelul NT-proBNP și r = -0,18 pentru nivelul BNP). 60 mL/min/1,7 m2 au fost încă cei mai puternici predictori ai rezultatului, iar cercetătorii au sugerat un nivel de limită mai mare, de peste 1200 pg/mL, pentru diagnosticul de insuficiență cardiacă. GFR, atât nivelurile BNP cât și NT-proBNP oferă încă informații importante de diagnostic și prognostic la pacienții cu disfuncție renală.

Mai multe studii au demonstrat o relație inversă între indicele de masă corporală și nivelurile BNP.11,35-37 Motivele pentru aceasta nu sunt pe deplin elucidate, deși unii autori au postulat o teorie a clearance-ului crescut mediat de niveluri crescute de NPR-C în adipocite38; Datele pentru acest lucru sunt contradictorii.34,39 Un studiu al pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală bariatrică a arătat o creștere atât a nivelurilor de BNP, cât și a NT-proBNP după intervenție chirurgicală, ceea ce sugerează că reglarea în jos a producției de peptide natriuretice în obezitate, mai degrabă decât clearance-ul crescut, poate fi responsabilă pentru nivelurile mai scăzute de peptide natriuretice în populația

obeză, în ciuda valorilor mai scăzute ale peptidelor natriuretice40. își păstrează capacitatea de diagnostic la pacienții obezi, deși la niveluri limită mai mici.37

Edemul pulmonar fulger, ICC cu cauze în amonte de ventriculul stâng (adică insuficiență mitrală acută și stenoză mitrală) și boala pericardică nu duc la creșteri substanțiale ale peptidelor natriuretice.30 În edemul pulmonar fulger, din cauza cantităților mici de peptide natriuretice care sunt preformate și care se află în peptide natriuretice care sunt preformate și care se găsesc în peretele secretor și granulele, întârzie expresia stresului dintre peretele și granulele secretoare, întârzie expresia stresului între peretele și granulele secretoare. nivelurile de peptide natriuretice sunt disproporționat de scăzute în comparație cu simptomele.30 Pacienții cu boală pericardică constrictivă pot prezenta simptome de insuficiență cardiacă dreaptă; totuși, deoarece pericardul rigid limitează întinderea miocardului, nivelurile de peptide natriuretice sunt de obicei normale sau minim crescute.30,41.

Prognoză. A existat o creștere extraordinară a datelor care demonstrează puterea prognostică a peptidelor natriuretice într-o varietate de situații clinice. Mai mulți cercetători au raportat că nivelurile de peptide natriuretice la pacienții care se prezintă la departamentul de urgență cu insuficiență cardiacă sunt predictive pentru evenimente cardiovasculare viitoare. Fiecare creștere de 100 pg/mL este asociată cu o creștere de 35% a riscului de deces în insuficiența cardiacă.42 Studiul prospectiv, multicentric Rapid ED Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT), care a implicat 464 de pacienți care s-au prezentat la departamentul de urgență cu insuficiență cardiacă, a arătat că nivelul BNP era predictiv pentru viitoarele insuficiență cardiacă și evaluarea evenimentelor asociate cu insuficiența cardiacă a fost superioară pentru evaluarea mortalității de urgență a medicului. severitatea bolii. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, nivelul BNP oferă informații puternice de prognostic privind supraviețuirea și deteriorarea stării funcționale.43 La peste 4300 de pacienți ambulatori cu insuficiență cardiacă cronică din Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT), pacienții cu cea mai mare creștere a nivelului BNP în ciuda terapiei au avut cele mai mari rate de morbiditate și mortalitate.44

Pe lângă insuficiența cardiacă, atât nivelurile de BNP, cât și de NT-proBNP au o valoare prognostică puternică la pacienții cu boli coronariene.

boala arterială, sindromul coronarian acut și boala valvulară cardiacă și în predicția morții subite cardiace.45-50 Terapia de monitorizare

Pacient internat. Câțiva cercetători au evaluat relația dintre nivelurile de peptide natriuretice și presiunea capilară pulmonară (PCWP) derivată din catetere hemodinamice invazive.51 Deoarece în diferite scenarii clinice, așa cum este descris mai sus, poate exista o discordanță între nivelurile de peptide natriuretice și

manifestarea clinică, nivelurile de peptide natriuretice nu sunt întotdeauna corelate cu insuficiența cardiacă. cauzată de supraîncărcare de volum, o scădere a PCWP indusă de tratament duce, de obicei, la o scădere rapidă a nivelurilor de BNP (35 până la 50 pg/ml/oră), în special în primele 24 de ore de terapie, dacă se menține debitul adecvat de urină.53

În managementul pacienților internați cu insuficiență cardiacă, probabil că nu este necesară măsurarea nivelurilor zilnice de peptide natriuretice. În schimb, măsurătorile obținute la internare și înainte de externare pot fi utile în adaptarea intensității terapiei și s-a demonstrat că au implicații prognostice puternice.54-55 O a treia măsurare a nivelului de peptide natriuretice în primele 24 până la 48 de ore după internare sporește adesea succesul unui plan de tratament. Într-un studiu cu 114 pacienți internați cu ICC, rata mortalității sau readmisiei la 6 luni a fost de 15 ori mai mare în rândul pacienților cu un nivel BNP înainte de externare mai mare de 700 pg/mL decât în rândul pacienților cu niveluri BNP mai mici de 350 pg/mL la externare.56

Ambulatoriu. Monitorizarea nivelurilor de peptide natriuretice în mediul ambulatoriu ar putea ajuta la îmbunătățirea îngrijirii pacientului. Modificările nivelurilor de peptide natriuretice ar putea, potențial, ajuta medicii să titrate agenții de blocare neurohormonală și diureticele mai agresiv și mai sigur. Studiile prospective în acest domeniu au dat rezultate oarecum contradictorii. În studiul Sistolic Heart Failure Treatment Supported by BNP (STARS-BNP), 220 de pacienți cu insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară stângă au fost repartizați aleatoriu pentru a primi terapie ghidată de nivelurile de peptide natriuretice față de standardul de îngrijire; Tratamentul ghidat de peptide natriuretice care a vizat un nivel de BNP mai mic de 100 pg/mL a redus semnificativ decesul și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă. rezultatul zilelor de viață în afara spitalului la pacienții al căror tratament a fost ghidat de nivelurile BNP. Cu toate acestea, STARBRITE a înrolat pacienți cu boală mai severă și a folosit un nivel mai ridicat al BNP.58 În ambele studii, clinicienii care au ajustat terapia medicală pe baza nivelurilor de peptide natriuretice au prescris doze mai mari de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și p-blocante.

La pacienții monitorizați în clinici, este important să se stabilească nivelul „starea de echilibru” al peptidei natriuretice care corespunde stării fluide optimizate a pacientului. Abaterile semnificative de la acest nivel de bază permit diagnosticarea rapidă și instituirea terapiei, cu diureză mai agresivă și urmărire atunci când nivelurile cresc substanțial.59 Valorile care sunt reduse considerabil față de valoarea inițială pot semnala supradiureză și azotemie prerenală iminentă. Având în vedere variabilitatea intraindividuală semnificativă a nivelurilor de peptide natriuretice, o modificare de cel puțin 50% a nivelului de peptide natriuretice la starea de echilibru ar putea fi un impuls rezonabil pentru o evaluare și modificare mai agresivă a tratamentului.30

Adrenomedulină

Biologie. Nivelul de adrenomedulină, ca și nivelul peptidelor natriuretice, este crescut în contextul stresului miocardic. Adrenomedulina este o peptidă vasoactivă constând din 52 de aminoacizi care împărtășește omologia cu peptida legată de gena calcitoninei.60 Acțiunile din aval ale adrenomedullinei sunt mediate de o creștere a nivelului de adenozin monofosfat ciclic și de oxid nitric, care duc la o vasodilatație puternică, o creștere a debitului cardiac și natriuris activ. modulatorul este produs din precursorul preproadrenomedulină, care este produs de inimă, medula suprarenală, plămâni, rinichi și endoteliul vascular.66,67 Nivelurile de adrenomedulină sunt crescute în disfuncția endotelială, care este frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă și indică un prognostic prost. La pacienții cu insuficiență cardiacă, magnitudinea creșterii adrenomedullinei corespunde cu severitatea insuficienței cardiace și este invers legată de funcția ventriculară stângă.66,68 Nivelurile adrenomedullinei cresc cu agravarea simptomelor de insuficiență cardiacă și PCWP crescută și sunt reduse cu terapia adecvată. cu toate acestea, proadrenomedulină regională mijlocie (MR-proADM), un alt produs al precursorului, pare a fi mai stabilă clinic și poate fi măsurată cu ușurință.69,70

Adrenomedulină și insuficiență cardiacă. Într-unul dintre primele studii care au implicat MR-proADM, Khan și colegii71 au evaluat capacitatea sa de prognostic la 983 de pacienți după infarct miocardic. Datele au arătat că nivelul MR-proADM a fost crescut la pacienții care au murit sau au dezvoltat insuficiență cardiacă (mediană, 1,19 nmol/L [interval intercuartil, 0,09 până la 5,39 nmol/L]), în comparație cu supraviețuitorii (mediană, 0,71 nmol/L [interval intercuartil, 0,25 până la 6,006 pmol/l]). ASC-urile pentru MR-proADM, NT-proBNP și combinația ambilor markeri pentru predicția decesului sau a insuficienței cardiace au fost de 0,77, 0,79 și, respectiv, 0,84,71 ceea ce demonstrează că nivelul MR-proADM este un predictor puternic al rezultatului advers la pacienții după infarct miocardic și oferă informații aditive cu peptide natriuretice.

Implicațiile prognostice ale nivelurilor crescute de MR-proADM la pacienții ambulatori cu cauze atât ischemice, cât și nonischemice de ICC au fost evaluate de către Adlbrecht și asociații.72 La 786 de pacienți internați cu ICC, ei au demonstrat că nivelul MR-proADM a fost un predictor semnificativ al decesului (raport de risc = 1,77, P < 0,04 luni, de asemenea, predictiv). capacitatea la pacienții asimptomatici cu factori de risc pentru boala coronariană. Într-un studiu pe 121 de pacienți, Nishida și colegii73 au raportat că pacienții cu niveluri crescute de adrenomedulină au avut un risc mai mare de evenimente cardiovasculare viitoare.

MR-proADM a fost evaluat și la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. Gegenhuber și asociații74 au evaluat utilitatea peptidelor natriuretice, MR-pro-ADM și a altor biomarkeri în prezicerea mortalității la 137 de pacienți cu insuficiență cardiacă acută decompensată. ASC-urile pentru predicția mortalității la 1 an au fost similare pentru nivelul BNP (0,716; interval de încredere [IC] 95%, 0,633 până la 0,790), peptida natriuretică de tip pro-A din regiune medie (MR-proANP) (0,725; IC 95%, 0,64988; 0,64988; 95% CI, 0,624

până la 0,782) și copeptină (0,688; 95% CI, 0,603 până la 0,764).74 În studiul Biomarkers in the Assessment of Congestive Heart failure (BACH), nivelul MR-proADM a fost comparat cu BNP și NT-proBNP la nivelul de mortalitate la pacienții decompensați în spitalele cu NT-proBNP90 zile la spitalele cu mortalitate decompensată. insuficiență.75 Din 1641 de pacienți recrutați, 568 (aproximativ o treime) au primit în cele din urmă un diagnostic de insuficiență cardiacă. Datele au arătat că nivelul MR-proADM a fost mai precis decât nivelul BNP sau NT-proBNP la prezicerea rezultatului la 90 de zile.75

Rezumatul MR-proADM. Adrenomedullina este un biomarker relativ nou care reflectă întinderea biomecanică și crește odată cu suprasolicitarea presiunii sau a volumului. Deși experiența cu adrenomedulină este limitată, datele disponibile indică faptul că nivelurile acesteia sunt corelate cu nivelurile de peptide natriuretice și pot oferi informații prognostice superioare la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și cronică.

Receptor ST2

Biologie. ST2 este un membru al familiei de receptori de interleukine (IL)-1 și are două izoforme primare: o formă de receptor transmembranar (ST2L) și o formă de receptor solubilă (ST2 solubilă), fiecare reglată de diferiți promotori.76-78 Analiza microarray demonstrează o reglare crescută marcată a transcriptului pentru ambele forme de ST2; forma solubilă prezintă o expresie mai robustă în cardiomiocitele stimulate mecanic.78-79 Ca răspuns la solicitarea mecanică, există, de asemenea, o creștere a transcripției și translației ligandului, IL-33.80 Se crede că cascada de semnalizare IL-33/ST2 joacă un rol critic în reglarea răspunsului miocardic la supraîncărcarea presiunii, care inhibă dezvoltarea fibrozei ST-28 a supraîncărcării de presiune. la modelele de șoarece au demonstrat hipertrofie cardiacă semnificativă, fibroză interstițială și dilatarea cavității ca răspuns la constricția aortică transversală.78,84 Un fenotip similar este generat prin perfuzia de ST2 solubil, despre care se crede că servește ca receptor momeală, scăzând astfel interacțiunea benefică IL-33 cu ST2L. În acest fel, raportul dintre ST2 solubil și IL-33 poate regla sistemul IL-33/ST2L.78

ST2 și sindromul coronarian acut. Din punct de vedere clinic, nivelurile ST2 cresc devreme în cursul infarctului miocardic acut și sunt invers corelate cu funcția sistolice.79 Când nivelurile ST2 au fost analizate la peste 800 de pacienți care s-au prezentat la spital cu un infarct miocardic acut cu supradenivelare a undei ST (STEMI), concentrația de ST2 la momentul prezentării a fost asociată independent, după ajustări pentru mortalitatea în spital, după 30 de ani. hemodinamica, teritoriul infarctului, clasa Killip și timpul de la debutul simptomelor până la tratament.85 Sabatine și colegii86 au confirmat utilitatea ST2 ca biomarker de prognostic la 1239 de pacienți care prezentau STEMI la Clopidogrel ca terapie adjuvantă de reperfuzie—Tromboliza în miocardie. După ajustarea pentru caracteristicile inițiale și nivelul NT-proBNP, cercetătorii au arătat că o concentrație de ST2 peste mediana a fost un predictor puternic al decesului cardiovascular și al insuficienței cardiace,

independent de caracteristicile inițiale. Combinația dintre nivelurile ST2 și NT-proBNP a îmbunătățit semnificativ stratificarea riscului la această populație de pacienți.86

ST2 și insuficiență cardiacă. La 161 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică severă a Asociației Inimii din New York (NYHA) clasa III sau IV, Weinberg și colaboratorii87 au demonstrat că modificarea nivelurilor ST2 pe o perioadă de 2 săptămâni a fost un predictor independent al mortalității ulterioare sau al necesității de transplant. ST2 sa dovedit, de asemenea, a fi un biomarker important la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă acută decompensată. În studiul PRIDE,88 concentrațiile ST2 au fost măsurate la 593 de pacienți cu dispnee din departamentul de urgență și s-au dovedit a fi mai mari la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decât la pacienții cu alte cauze de dispnee (0,50 vs. 0,15 ng/ml; P < 0,001). Un nivel ST2 de 0,20 ng/mL sau mai mare a fost puternic predictiv al decesului la 1 an în întreaga cohortă (raportul de risc = 5,6; 95% CI, 2,2 până la 14,2; P < 0,001). Rata mortalității la 1 an a fost mai mică de 4,5% în rândul pacienților aflați în cel mai mic decil al nivelului ST2, dar de 45% în rândul celor din cel mai înalt decil (Figura 37-3).88 Într-un alt studiu, cercetătorii au investigat modificarea concentrațiilor ST2 în timpul unei spitalizări la 150 de pacienți cu insuficiență cardiacă acută. nivelurile de azot de șase ori între admitere și externare. Printre pacienții ale căror valori ST2 au scăzut cu 15,5% sau mai mult în perioada de studiu, incidența decesului a fost de 7%, în timp ce cei ale căror niveluri ST2 nu au scăzut cu 15,5% au avut șanse de 33% de a muri în 90 de zile89. stabilite și clinice, ST2 a rămas un predictor al mortalității (hazard ratio = 2,04; 95% CI, 1,3 până la 3,24; P = .0 0 3)90 (vezi Figura 37-3). Cea mai mare rată a mortalității a fost observată în subgrupul care a avut concentrații crescute atât de peptide natriuretice, cât și de ST2 (vezi Figura 37-3).90

Rezumatul ST2. ST2, indus de răspunsul miocardic la presiune sau supraîncărcare de volum, are implicații clinice importante pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută și cronică și sindrom coronarian acut. Nivelul ST2 este un prognostic puternic al morbidității și mortalității cardiovasculare viitoare, oferind informații incrementale peptidelor natriuretice.91

Markeri ai inflamației

Un răspuns inflamator anormal la pacienții cu insuficiență cardiacă este un mecanism pentru progresia și deteriorarea bolii (vezi și capitolul 11).92 Ischemia și alte injurii biologice la adresa inimii declanșează un răspuns imun înnăscut care duce la reglarea în sus a citokinelor proinflamatorii.91 Activarea acestor mediatori are ca rezultat apoptoză, hipertrofie și dilatare, care accelerează progresia bolii,39-4. caracteristicile insuficienței cardiace, inclusiv compromisul hemodinamic și anomaliile vasculare, pot fi explicate prin efectele citokinelor proinflamatorii, inclusiv proteina C reactivă (CRP), factorul de necroză tumorală-a (TNF-a), IL-6 și IL-18.93-96.

Proteina C-reactivă

Biologie. CRP este sintetizată de hepatocite ca răspuns în principal la IL-6.97 CRP este un reactant în fază acută, nivelurile sale devenind semnificativ crescute în scurt timp în timpul debutului unui proces inflamator. Este, totuși, un marker nespecific; nivelurile sale sunt în mod obișnuit crescute în cazurile de infecție, boli inflamatorii, sindrom coronarian acut, fumat și procese neoplazice.98 CRP reduce eliberarea de oxid nitric și crește expresia endotelinei-1 și a moleculelor de adeziune endotelială.99 Aceste caracteristici sugerează mecanismele prin care CRP joacă un rol important în bolile vasculare.

hsCRP și dezvoltarea viitoare a insuficienței cardiace. În patru investigații majore bazate pe populație (Studiul de sănătate cardiovasculară; Studiul Framingham Heart; Studiul Sănătate, îmbătrânire și compoziție corporală [Health ABC] și Studiul Rotterdam), cercetătorii au studiat dezvoltarea insuficienței cardiace la populațiile asimptomatice. La un total de 15.282 de pacienți vârstnici cu o perioadă de urmărire de 3,6 până la 6,2 ani, a existat o asociere semnificativă între nivelurile crescute de proteină C reactivă de înaltă sensibilitate (hsCRP) și dezvoltarea insuficienței cardiace (Tabelul 37-2). În studiul Health ABC, nivelurile ridicate ale altor citokine inflamatorii, cum ar fi TNF-a și IL-6, au fost, de asemenea, predictive pentru dezvoltarea insuficienței cardiace.102 Studiul de la Rotterdam a demonstrat că asocierea dintre hsCRP și insuficiența cardiacă a fost mai slabă la femei și nu a persistat după ajustarea pentru factorii tradiționali de risc cardiovascular.103.

hsCRP și Pacienții cu risc ridicat. Au fost colectate volume mari de date pentru a examina relația dintre hsCRP și dezvoltarea insuficienței cardiace la pacienții cu risc ridicat, în special cei internați cu sindrom coronarian acut (Tabelul 37-3).98,104-112. Studiul inițial, în care Pietila și colegii104 au monitorizat 188 de pacienți cu infarct miocardic acut, a evidențiat imediat un nivel mai ridicat de infarct miocardic în perioada respectivă de ani2. după infarctul miocardic a avut un risc crescut de deces și de dezvoltare a insuficienței cardiace. Analiza ulterioară a mai mult de 10.000 de pacienți a confirmat că nivelurile crescute de CRP sau hsCRP în 24 de ore de la infarctul miocardic acut au fost predictive pentru dezvoltarea pe termen scurt și lung a insuficienței cardiace. Unul dintre cele mai mari studii ale acestei asocieri a fost un substudiu de la Tromboliza în infarctul miocardic

FIGURA 37-3 Rata mortalității în rândul pacienților internați cu insuficiență cardiacă acută în funcție de ST2 și concentrația de peptidă natriuretică de tip B amino-terminal (NT-proBNP) (A) sau concentrația de peptidă natriuretică de tip B (BNP) (B). C, Analiza curbei caracteristice receptor-operator, în care nivelul ST2 a fost comparat cu nivelurile de BNP, NT-proBNP și proteina C reactivă pentru prezicerea morții la 1 an după spitalizare pentru insuficiență cardiacă acută. D, Frecvența mortalității la 1 an în funcție de decilul ST2. (De la Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Caracteristicile noului biomarker ST2 al familiei interleukinei la pacienții cu insuficiență cardiacă acută. J Am Coll Cardiol 2008;52:1458-1465.)

(TIMI), în care concentrațiile crescute de hsCRP în 48 de ore de la simptome au fost puternic asociate cu dezvoltarea insuficienței cardiace.105 Mai recent, analiza datelor de la mai mult de 4000 de pacienți cu STEMI și non-STEMI a evidențiat rate mai mari de evenimente pentru obiectivele cardiovasculare (moarte cardiovasculară, infarct miocardic recurent,

pacienți cu CRP cu insuficiență cardiacă în creștere și cu insuficiență cardiacă cuarteroronică). angina pectorală stabilă au o asociere similară între nivelul hsCRP și dezvoltarea insuficienței cardiace.113-114.

hsCRP și prognostic în insuficiența cardiacă. Implicațiile prognostice ale hsCRP asupra pacienților cu insuficiență cardiacă cronică au fost evaluate în mai multe studii cu un total combinat de peste 0.000 de pacienți (Tabelul 37-4).98,115-123 Există o asociere semnificativă între creșterea nivelului de hsCRP și rezultatul cardiovascular mai rău, incluzând mortalitatea, mai slabă calitate a ventriculului stâng sau funcția sistolică a ventriculului stâng, prevalența mai slabă a funcției sistolice ale ventriculului stâng sau a simptomelor NYHA de calitate mai slabă sau clasa IV. viata. Această asociere pare să se traducă atât în cauze ischemice, cât și non-ischemice ale insuficienței cardiace.98,115-123.

În schimb, există puține date cu privire la semnificația prognostică a hsCRP în insuficiența cardiacă acută. Alonso-Martinez și asociații124 au studiat prospectiv rolul hsCRP la 70 de pacienți internați cu insuficiență cardiacă acută. Datele au arătat că nivelurile crescute ale hsCRP au fost asociate cu rate crescute de readmisie la 18 luni. Ulterior, Mueller și colegii125 au evaluat 214 pacienți cu insuficiență cardiacă acută pentru a determina impactul CRP asupra ratelor mortalității de toate cauzele la 24 de luni. Pacienții din cel mai înalt tertil al CRP au avut rate semnificativ mai mari de mortalitate în spital și pentru toate cauzele la 24 de luni. Într-un studiu realizat în Finlanda, cercetătorii au evaluat predictorii clinici și biochimici ai mortalității la un an la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută. Datele au arătat că CRP crescut a fost predictiv independent al mortalității la 1 an.120 Villacorta și colegii de muncă127 au confirmat că constatarea la 119 pacienți internați în Brazilia pentru insuficiență cardiacă acută: CRP s-a dovedit a fi cel mai important prognostic al mortalității la 1 an. Deși rolul CRP ca biomarker de prognostic la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă nu a fost încă bine stabilit, date limitate sugerează că poate completa alți biomarkeri în prezicerea mortalității în acest cadru clinic.

Rezumatul CRP. CRP este poate cel mai important marker al inflamației și este analizat de rutină în practica clinică. Are utilitate validată în prezicerea dezvoltării insuficienței cardiace la populațiile cu risc scăzut și ridicat, precum și valoare prognostică la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. În practică, interpretarea nivelurilor CRP este oarecum îngreunată de faptul că diferite niveluri de limită au fost utilizate în diferite studii, ceea ce face dificilă interpretarea nivelurilor individuale de CRP. Determinarea utilității clinice în lumea reală a hsCRP necesită investigații suplimentare cu studii uniforme care utilizează teste și niveluri limită similare.

Markeri ai morții celulelor miocardice

troponina

Biologie. Moartea celulelor miocardice apare în insuficiența cardiacă și poate reprezenta calea finală comună către insuficiența refractară. Deși nivelurile de

troponină cardiacă sunt markeri bine validați ai leziunii miocitelor în timpul infarctului miocardic, mecanismele fiziopatologice care stau la baza creșterii troponinei în insuficiența cardiacă sunt probabil diferite de cele care stau la baza sindromului coronarian acut.128 Mecanisme multiple, inclusiv inflamația, fibroza interstițială, stresul crescut al peretelui, stresul oxidativ și neurohorul cardiac sunt responsabile pentru activarea adversă a inimii, neurohorul care duc la activarea adversă a inimii. insuficiență.129-132 Troponina este o proteină structurală cardiacă care face parte din complexul troponină-tropomiozină, cu o cantitate mică prezentă în citosol.128 Creșteri ușoare ale nivelurilor de troponine au fost documentate într-o serie de boli cardiovasculare, inclusiv insuficiență cardiacă. Ipotezele pentru care nivelurile de troponine pot fi crescute în cazul insuficienței cardiace, chiar și în absența ischemiei evidente, includ leziuni miocardice, pierderea integrității membranei celulare, tensiune excesivă a peretelui care duce la ischemie subendocardică, apoptoză sau o combinație.91-133-134.

Troponina și insuficiența cardiacă acută. Mai multe studii mici au raportat niveluri crescute ale troponinei cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată, în absența sindromului coronarian acut și au găsit asocieri între niveluri crescute de troponine și prognostic nefavorabil. de cTnI (0,7 ± 0,3 ng/mL) au fost asociate cu fracția de ejecție a ventriculului stâng inferioară și a existat o tendință către presiuni mai mari în artera pulmonară. La pacienții care au evidențiat o îmbunătățire clinică după internare, nivelurile de cTnI au devenit nedetectabile după câteva zile.139 Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară care au murit în cele din urmă în spital, nivelurile detectabile de cTnI au persistat pe tot parcursul perioadei de observație.139 Într-un studiu ulterior mai amplu, rolul cTnI în prezicerea pacienților cu insuficiență cardiacă au fost evaluați în avans pentru insuficiență cardiacă238. transplant.128 Pacienții cu niveluri detectabile de cTnI de 0,04 ng/ml sau mai mari au avut niveluri mai ridicate de BNP, afectare a hemodinamicii (indicată prin indice cardiac mai mic și PCWP mai mare), progresie a disfuncției ventriculare stângi și mortalitate crescută (risc relativ, 2,05; IC 95%, 128,422 la 128,422).

Cercetătorii de la Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) au evaluat asocierea dintre nivelul troponinei cardiace și evenimentele adverse la 84.872 de pacienți cu insuficiență cardiacă acută decompensată140. .001) decât au făcut-o cei cu niveluri de troponine nedetectabile (odds ratio pentru

moarte, 2,55; 95% CI, 2,24 până la 2,89; P < .001). Studiul a confirmat utilitatea prognostică puternică a nivelurilor crescute de troponină în prezicerea mortalității la pacienții internați cu insuficiență cardiacă decompensată (Figura 37-5).140

Troponina și insuficiența cardiacă cronică. Rolul leziunii miocitelor în prognosticul pacienților stabili cu insuficiență cardiacă a fost evaluat de Hudson și colegii.141 Autorii au evaluat asocierea nivelurilor crescute de troponina T cardiacă (cTnT) cu severitatea, cauza și prognosticul insuficienței cardiace la 136 de pacienți stabili, ambulatori. Pacienții cu niveluri crescute de cTnT au avut un risc crescut de deces

sau de spitalizare pentru insuficiență cardiacă (risc relativ, 2,7; IC 95%, 1,7 până la 4,3; P = 0,001) și de deces singur (risc relativ, 4,2; CI 95%, 1,8 până la 9,5, P = 0,14 luni, 1,001). din studiul Val-HeFT, Latini și asociații142 au măsurat nivelurile de cTnT și troponina T (hsTnT) cu sensibilitate ridicată la 4053 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică stabilă. Nivelurile de cTnT au fost detectabile la 10,4% din populație cu testul cTnT (limită inferioară de detecție, 0,01 ng/mL), în comparație cu nivelurile de htTNT în 92,0% cu noul test hsTnT (limită inferioară de detecție, 0,001 ng/mL). Pacienții la care nivelul cTnT a fost crescut sau la care nivelul hsTnT a fost peste mediana (0,012 ng/mL) au avut insuficiență cardiacă mai severă și prognostic mai prost.142 Concentrația crescută de cTnT (nivel cTnT > 0,01 ng/mL) a fost asociată cu un risc crescut de deces (raport riscul IC, 1, 92,0%; 2,52; P < 0,0001) și risc crescut de prima spitalizare pentru insuficiență cardiacă (raport de risc, 1,55; IC 95%, 1,25 până la 1,93; P < 0,0001) în modelele multivariabile. Pentru fiecare creștere cu 0,01 ng/ml a nivelului de hsTnT, riscul de deces a crescut cu 5% (95% CI, 4% până la 7%).142

Rezumatul troponinei. Nivelul troponinei cardiace, un indicator al necrozei miocardice, este un biomarker stabilit în evaluarea și managementul sindromului coronarian acut. Există dovezi clare că chiar și nivelurile scăzute ale troponinei detectabile la pacienții cu insuficiență cardiacă au implicații prognostice semnificative în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea. Astfel de date sunt valabile pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată și cronică.

Markeri ai funcției renale (vezi și capitolul 18)

Lipocalină asociată cu gelatinază neutrofilă

La pacienții cu insuficiență cardiacă care dezvoltă disfuncție renală concomitentă, managementul este o provocare, necesitând un echilibru atent între terapia diuretică și terapia vasodilatatoare. Sindromul cardiorenal este un fenomen bine documentat și este frecvent la pacienții cu insuficiență cardiacă acută; aproximativ 60% dintre acești pacienți manifestă o creștere de cel puțin 0,1 mg/dl a nivelului de creatinine în timpul spitalizării.143 Cu toate acestea, insulta nefrotoxică, manifestată prin creșterea nivelului creatininei serice, durează de obicei cel puțin 24 de ore pentru a deveni evidentă. Un biomarker care crește rapid odată cu leziunea renală acută s-ar putea dovedi a fi foarte puternic în ghidarea terapiei în aceste scenarii clinice complexe.

Biologie. Lipocalina asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL) este o moleculă mică (25-kDa) care aparține unei superfamilii de lipocaline și este secretată în mod normal în cantități mici în plămâni, rinichi, trahee, stomac și colon. cronică

TABELUL 37—3 I Asocierea dintre hsCRP și dezvoltarea viitoare a insuficienței cardiace la populația cu risc ridicat

(Continuare)

TABEL 37-3 I Asocierea dintre hsCRP și dezvoltarea viitoare a insuficienței cardiace la populația cu risc ridicat – continuare

pentru rezultatele cardiovasculare și alte rezultate la pacienții cu boală coronariană stabilă (multicentric)

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; BB, |3-blocant; IMC, indicele de masă corporală; TA, tensiunea arterială; CI, interval de încredere; CK, creatin kinaza; DBP, tensiune arterială diastolică; GFR, rata de filtrare glomerulară; HDL, lipoproteine de înaltă densitate; IC, insuficienta cardiaca; hsCRP, proteină C reactivă de înaltă sensibilitate; LDL, lipoproteine cu densitate joasă; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; IM, infarct miocardic; SBP, tensiune arterială sistolica.

Din Araujo JP, Louren^o P, Azevedo A, et al. Valoarea prognostică a proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate în insuficiența cardiacă: o revizuire sistematică. J Card Fail 2009;15:256-266.

procesele inflamatorii și ateroscleroza.144 Acțiunea celulară a NGAL este mediată de legarea la două tipuri de receptori celulari: 24p3R (un transportor de cationi organici de tip creier) și complexul megalin multiscavenger (găsit pe suprafața perie-border a celulelor tubulare renale).140-147 NGAL și formează un complex de liganzi laterali cu acești receptori; aceasta duce la endocitoză mediată de receptor și la traficul intercelular și intracelular cu fier.144 Prin epuizarea fierului și a moleculelor de legare a fierului critice pentru supraviețuirea bacteriilor, NGAL exercită efecte bacteriostatice.145 Pe lângă proprietățile sale antimicrobiene, experimentele in vitro au demonstrat că NGAL este un biomarker renal indus de stres. În tubii renali, ARN-ul mesager NGAL este supraregulat în câteva ore de la expunerea la stimuli dăunători.144 Producția de NGAL este rapid indusă și exprimată la șoareci prin injectarea intraperitoneală de cisplatină, iar creșterea ulterioară a nivelurilor de NGAL precede creșterea nivelului creatininei serice sau a glucozei urinei148.

NGAL și leziune renală acută. Promisiunea NGAL ca marker precoce al leziunii renale acute a fost demonstrată în studii clinice mici.149-152 La 71 de copii supuși bypass-ului cardiopulmonar, Mishra și asociații149 au evaluat nivelurile NGAL atât în ser cât și în urină la momentul inițial și la 2 ore după procedură. Analiza multivariată a confirmat că nivelul NGAL urinar a fost cel mai puternic predictor independent al leziunii renale severe; un nivel de limită de 50 gg/L a fost puternic predictiv pentru debutul leziunii renale acute (ASC = 0,99; sensibilitate, 100%; specificitate, 98%).149 Hirsch și colegii150 au evaluat utilitatea NGAL în prezicerea nefropatiei induse de substanțe de contrast (CIN) la copiii cu boală cardiacă congenitală91. La pacienții care au dezvoltat ulterior nefropatie indusă de substanțe de contrast, a existat o creștere semnificativă a NGAL urinar și a NGAL seric la 2 ore după procedură, conform unui nivel de cutoff de 100 ng/mL (NGAL în urină, 0,92; NGAL seric, 0,91; sensibilitate, 73%; alte studii au confirmat 150% specificitate pentru ambele 150%). observații, ceea ce sugerează că măsurarea NGAL poate fi un predictor foarte puternic al leziunii renale acute, indiferent de modul de leziune.151,152.

NGAL și insuficiență cardiacă. Datele privind utilitatea NGAL în insuficiența cardiacă sunt limitate. Un mic studiu pe 90 de pacienți a arătat că, în comparație cu subiecții de control sănătoși de vârstă și sex, pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, așa cum era de așteptat, au avut un RFG mai scăzut și niveluri mai ridicate de NT-proBNP și excreție urinară de albumină. .0001). Atât nivelul creatininei serice, cât și RFG estimat au fost corelate semnificativ cu nivelurile urinare de NGAL.153 Într-un alt studiu care a implicat 40 de pacienți vârstnici cu ICC, s-au găsit niveluri mai ridicate de NGAL la pacienții cu insuficiență cardiacă decât la subiecții de control sănătoși de

vârstă (458 vs. 37,8 ng/mL, P = 0,054 a fost găsită în paralel cu o creștere a nivelului de peste 01,154). severitatea insuficienței cardiace și s-a dovedit a fi prognostic, în măsura în care în rândul pacienților cu un nivel inițial de NGAL care depășește 783 ng/mL, rata mortalității a fost semnificativ mai mare (hazard ratio = 4,08, P = 0,001).154 În ICC, reducerea RFG apare în mare parte din reducerea perfuziei renale, care declanșează hipoperfuzia tubulară, care declanșează hipocroza tubulară51.

Rezumat NGAL. Nivelul NGAL reprezintă o premieră în clasa sa: un biomarker de stres renal care semnifică leziuni renale acute. Sale

(Continuare)

CH 37

-Eu ?"

o^

?J

o'

3

5'

cp o'

?

o^

T

o fu

?

E"

n>

CH 37

Readmitere pentru agravare

norepinefrină

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; BB, |3-blocant; IMC, indicele de masă corporală; BNP, peptidă natriuretică de tip B; CHD, boală coronariană; CI, interval de încredere; CRP, proteină C reactivă; GFR, rata de filtrare glomerulară; IC, insuficienta cardiaca; hsCRP, proteină C reactivă de înaltă sensibilitate; IL-6, interleukină-6; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; AINS, medicament antiinflamator nesteroidian; NT-proBNP, peptidă natriuretică de tip N-terminal pro-B; NYHA, Asociația Inimii din New York; SBP, tensiune arterială sistolica; TNF-a, factor de necroză tumorală-a. Din Araujo JP, Louren^o P, Azevedo A, et al. Valoarea prognostică a proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate în insuficiența cardiacă: o revizuire sistematică. J Card Fail 2009;15:256-266.

utilitatea în prezicerea dezvoltării insuficienței renale cu o bună sensibilitate și specificitate a fost demonstrată în studii mici care au implicat bypass cardiopulmonar și angiografie. Studiile viitoare pot defini în continuare rolul nivelului NGAL în a ajuta clinicienii să atingă un echilibru adecvat între diuretice, vasodilatatoare și inotropi atunci când se tratează pacienții cu insuficiență cardiacă acută.

ABORDAREA MULTIMARKER ȘI DIRECȚIA VITORIALĂ

Evoluția a numeroși biomarkeri a creat active valoroase pentru clasificarea și managementul insuficienței cardiace. Există un interes din ce în ce mai mare pentru utilizarea strategiilor multimarker pentru a stratifica pacienții cu insuficiență cardiacă, similar sindroamelor coronariene acute. Interacțiunea în insuficiența cardiacă dintre tulpina biomecanică, inflamație și leziunea celulară permite unei varietăți de biomarkeri să conducă împreună la o mai bună înțelegere a patogenezei, diagnosticului clinic și prognosticului insuficienței cardiace.91 Acești markeri sunt complementari datelor clinice și sporesc predicția morbidității și mortalității.

Evaluând asocierea dintre cTnI și mortalitate în insuficiența cardiacă avansată, Horwich și colegii128 au demonstrat că utilizarea atât a nivelurilor de cTnI, cât și de BNP îmbunătățește și mai mult valoarea prognostică.128 Pacienții cu un nivel de cTnI detectabil și un nivel de BNP care depășește 485 pg/mL au avut un risc de deces de doisprezece ori mai mare decât cei cu un nivel de cTnI nedetectat mai mic decât cei cu un nivel nedetectabil de BNP. 485 pg/ml. Valoarea prognostică a acestei combinații a fost confirmată cu testul hsTnT.142 Predicția a fost, de asemenea, îmbunătățită cu măsurători ale peptidelor natriuretice și MR-proADM, ST2 sau CRP.71-88-150 La 983 de pacienți consecutivi care au suferit infarct miocardic, Khan și asociații au arătat că pacienții cu stratificare suplimentară a MR au prezentat riscul de prorogare. Nivelurile NT-proBNP peste mediana ($P < .001$).71 Studiul PRIDE a verificat capacitatea de prognostic a abordării multimarker. Dintre cei 184 de pacienți cu un nivel de NT-proBNP de 980 pg/ml sau mai mare, 50 (30,4%) au murit. Toți, cu excepția unuia dintre cei decedați din acest grup, au avut un nivel ST2 de 0,2 ng/ml sau mai mare.88 În schimb, dintre cei 28 de pacienți cu niveluri de NT-proBNP de

986 pg/mL sau mai mare și niveluri ST2 mai mici de 0,2 pg/mL, doar 1 (3,5%) a murit la 1 an.88

Dunlay și colegii157 au utilizat nivelurile CRP, BNP și cTnT la 593 de pacienți cu insuficiență cardiacă pentru a evalua utilitatea prognostică a abordării multimarker. În rândul pacienților cu niveluri de CRP (<11,8 mg/L), BNP (<350 pg/mL) și cTnT (<0,01 ng/mL) toate mai mici decât mediana, rata mortalității la 1 an a fost scăzută (3,3%), în timp ce la cei cu doi sau trei biomarkeri mai mari decât mediana, rata mortalității a fost crescută de 5,8%, respectiv 3,8%, respectiv 3,8%. O strategie care implică doi biomarkeri a oferit o îmbunătățire mai mare în prezicerea riscului de mortalitate pe un an decât utilizarea unui singur biomarker. În acest studiu, totuși, adăugarea unui al treilea biomarker nu a conferit niciun beneficiu suplimentar față de o abordare cu doi biomarkeri.157

Prognosticul pe termen scurt cu o strategie multimarker a fost de asemenea evaluat într-un studiu pe 577 de pacienți consecutivi internați cu insuficiență cardiacă severă decompensată clasa III sau IV NYHA cu debit scăzut, pentru a determina valoarea prognostică combinată a nivelurilor de internare BNP, cTnI și hsCRP la 31 de zile.158 Rata totală a mortalității în grup a fost de 117,7%. Analiza multivariată Cox a arătat că nivelurile crescute de BNP, cTnI și hsCRP au fost predictori independenți ai mortalității.158 A existat un risc semnificativ, treptat crescut de moarte cardiacă la 31 de zile, cu un număr crescut de biomarkeri crescuti ($P < 0,001$).158

Abordarea multimarker oferă informații puternice de prognostic atât în insuficiența cardiacă compensată, cât și în cea decompensată. Combinațiile de biomarkeri permit clinicienilor să stratifice mai bine riscul pentru pacienți și, probabil, să adapteze terapii mai agresive pentru cei cu un risc prezis mai mare. Pe măsură ce noi biomarkeri sunt dezvoltați și implementați, este probabil să urmeze abordări mai puternice cu multimarkeri.

CONCLUZIE

Utilizarea biomarkerilor a crescut vertiginos din anul 2000. Nivelurile de peptide natriuretice, datorită costului lor scăzut și capacității rapide și precise de a furniza informații suplimentare care nu sunt presupuse din evaluarea clinică, sunt biomarkerii standard. Dar munca cu nivelurile de peptide natriuretice a arătat, de asemenea, că acestea nu trebuie utilizate ca teste de sine stătătoare; mai degrabă sunt utilizate cel mai bine ca adjuvanti la alte teste utilizate de furnizorii de servicii medicale. Există multe avertismente cu privire la utilizarea nivelurilor de peptide natriuretice, așa cum se va întâmpla cu toți biomarkerii viitori; astfel, există întotdeauna multe de învățat despre ele. În cele din urmă, deoarece condițiile patologice complexe sunt larg răspândite, vor fi necesare grupuri de biomarkeri multipli în evaluare, stratificarea riscului și, în cele din urmă, inițierea și urmărirea tratamentului.

REFERINȚE

Stevenson, LW și Perloff, JK (1989). Fiabilitatea limitată a semnelor fizice pentru stabilirea hemodinamicii în insuficiența cardiacă cronică. JAMA, 261, 884-888.

Morrow, DA și de Lemos, JA (2007). Criterii de referință pentru evaluarea noilor biomarkeri cardiovasculari. Circulation, 115, 949-952.

Yasue, H., Yoshimura, M., Sumida, H., și colab. (1994). Localizarea și mecanismul de secreție a peptidei natriuretice de tip B în comparație cu acele peptide natriuretice de tip A la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tiraj, 90, 195-203.

Yoshimura, M., Yasue, H., Okumura, K., et al. (1993). Diferite modele de secreție de peptidă natriuretică atrială și peptidă natriuretică cerebrală la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 87, 464-469.

Nakao, K., Ogawa, Y., Suga, S., și colab. (1992). Biologia moleculară și biochimia sistemului peptidic natriuretic. II: receptori peptidici natriuretici. J Hypertens, 10, 11111114.

Chen, HH (2007). Insuficiență cardiacă: o stare de deficiență sau rezistență a peptidei natriuretice ale creierului sau ambele!. J Am Coll Cardiol, 49, 1089-1091.

Shimizu, H., Masuta, K., Aono, K., și colab. (2002). Forme moleculare ale peptidei natriuretice ale creierului uman în plasmă. Clin Chim Acta, 316, 129-135.

Lam, CS, Burnett, JC, Jr., Costello-Boerrigter, L., et al. (2007). Forme alternative de peptidă natriuretică de tip B circulantă și de peptidă natriuretică de tip B în populația generală. J Am Coll Cardiol, 49, 1193-1202.

Forfia, PR, Lee, M., Tunin, RS, et al. (2007). Inhibarea acută a fosfodiesterazei 5 imită efectele hemodinamice ale efectelor peptidei natriuretice de tip B în inima canină eșuată, dar nu normală. J Am Coll Cardiol, 49, 1079-1088.

Redfield, MM, Rodeheffer, RJ, Jacobsen, SJ și colab. (2002). Concentrația plasmatică a peptidei natriuretice din creier: impactul vârstei și sexului. J Am Coll Cardiol, 40, 976-982.

Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D. și colab. (2002). Impactul vârstei și sexului asupra nivelurilor plasmatice de peptide natriuretice la adulții sănătoși. Am J Cardiol, 90, 254-258.

Daniels, LB, Allison, MA, Clopton, P., și colab. (2008). Utilizarea peptidelor natriuretice în screeningul pre-participare al sportivilor de facultate. Int J Cardiol, 124, 411-414.

Maisel, AS, Krishnaswamy, P., Nowak, RM, et al. (2002). Măsurarea rapidă a peptidei natriuretice de tip I B în diagnosticul de urgență al insuficienței cardiace. N Engl J Med, I 347, 161-167.

Januzzi, JL, Jr., CamargoAnwaruddin, CAS, et al. (2005). N-terminalul Pro-BNP

Studiul Investigarea Dispneei la Urgențe (PRIDE). Am J Cardiol, 37 de ani

95, 948-954.

Mueller, C., Scholer, A., Laule-Kilian, K., et al. (2004). Utilizarea peptidei natriuretice de tip B în evaluarea și managementul dispneei acute. N Engl J Med, 350, 647-654.

Moe, GW, Howlett, J., Januzzi, JL, et al. (2007). Testarea peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B îmbunătățește gestionarea pacienților cu insuficiență cardiacă acută suspectată: rezultatele primare ale studiului canadian prospectiv randomizat multicentric IMPROVE-CHF. Circulation, 115, 3103-3110.

Morita, E., Yasue, H., Yoshimura, M., et al. (1992). Creșterea nivelurilor plasmatice de peptidă natriuretică cerebrală la pacienții cu infarct miocardic acut. Circulație, 88, 8291.

Morrison, LK, Harrison, A., Krishnaswamy, P., și colab. (2002). Utilitatea unui test rapid al peptidei B-natriuretice în diferențierea insuficienței cardiace congestive de boala pulmonară la pacienții care prezintă dispnee. J Am Coll Cardiol, 39, 202-209.

Kucher, N., Printzen, G. și Goldhaber, SZ (2003). Rolul prognostic al peptidei natriuretice cerebrale în embolia pulmonară acută. Circulation, 107, 2545-2547.

Nagaya, N., Nishikimi, T., Okano, Y., et al. (1998). Nivelurile plasmatice ale peptidei natriuretice ale creierului cresc proporțional cu gradul disfuncției ventriculare drepte în hipertensiunea pulmonară. J Am Coll Cardiol, 31, 202-208.

Bando, M., Ishhi, Y., Sugiyama, Y., și colab. (1999). Niveluri crescute ale peptidei natriuretice din creier în plasmă în insuficiența respiratorie cronică cu cor pulmonar. Respir Med, 93, 507-514.

Nagaya, N., Nishikimi, T., Uematsu, M., și colab. (2000). Peptida natriuretică a creierului plasmatic ca indicator de prognostic la pacienții cu hipertensiune pulmonară primară. Circulation, 102, 865-870.

Rudiger, A., Gasser, S., Fischler, M., şi colab. (2006). Creşterea comparabilă a peptidei natriuretice de tip B și a nivelurilor de peptide natriuretice amino-terminale pro-B la pacienții cu sepsis sever, șoc septic și insuficiență cardiacă acută. Crit Care Med, 34, 2140-2144.

Schultz, M., Faber, J., Kistorp, C., şi colab. (2004). Peptida natriuretică de tip N-terminal-pro-B (NT-pro-BNP) în diferite stări ale funcției tiroidiene. Clin Endocrinol (Oxf), 60, 54-59.

Yildiz, R., Yildirim, B., Karincaoglu, M., et al. (2005). Peptida natriuretică cerebrală și severitatea bolii la pacienții cirotici non-alcoolici. J Gastroenterol Hepatol, 20, 1115-1120.

Ellinor, PT, Low, AF, Patton, K., și colab. (2005). Niveluri discordante de peptidă natriuretică atrială și peptidă natriuretică cerebrală în fibrilația atrială singură. J Am Coll Cardiol, 45, 82-86.

Knudsen, CW, Omland, T., Clopton, P., et al. (2005). Impactul fibrilației atriale asupra performanței de diagnosticare a concentrației de peptide natriuretice de tip B la pacienții cu dispnee: o analiză din studiul multinațional Breathing Not Properly. J Am Coll Cardiol, 46, 838-844.

Kawai, K., Hata, K., Tanaka, K., et al. (2004). Atenuarea acțiunii compensatorii biologice a sistemului peptidic natriuretic cardiac odată cu îmbătrânirea. Am J Cardiol, 93, 719-723.

Chang, AY, Abdullah, SM, Jain, T., și colab. (2007). Asocierea dintre androgeni, estrogeni și peptide natriuretice la femeile tinere: observații din Dallas Heart Study. J Am Coll Cardiol, 49, 109-116.

Daniels, LB și Maisel, AS (2007). Peptide natriuretice. J Am Coll Cardiol, 50, 23572368.

McCullough PA, Duc, P., Omland, T., et al. (2003). Peptida natriuretică de tip B și funcția renală în diagnosticul insuficienței cardiace: o analiză din studiul multinațional Breathing Not Properly. Am J Kidney Dis, 41, 571-579.

Lamb, EJ, Vickery, S. și Price, CP (2006). Peptidă natriuretică amino-terminală pro-creier pentru a diagnostica insuficiența cardiacă congestivă la pacienții cu insuficiență renală. J Am Coll Cardiol, 48, 1060-1061.

Anwaruddin, S., Lloyd-Jones, DM, Baggish, A., et al. (2006). Funcția renală, insuficiența cardiacă congestivă și măsurarea peptidei natriuretice amino-terminale pro-creier: rezultate din studiul ProBNP Investigation of Dyspnee in the Emergency Department (PRIDE). J Am Coll Cardiol, 47, 91-97.

Costello-Boerrigter, LC, Boerrigter, G., Redfield, MM, et al. (2006). Peptida natriuretică amino-terminală pro-B-tip și peptidă natriuretică de tip B în comunitatea generală: determinanți și detectarea disfuncției ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 47, 345-353.

Mehra, MR, Uber, PA, Park, MH și colab. (2004). Obezitatea și nivelurile suprimate de peptide natriuretice de tip B în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 43, 1590-1595.

Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D. și colab. (2004). Impactul obezității asupra nivelurilor plasmatice de peptide natriuretice. Circulaţie, 109, 594-600.

Daniels, LB, Clopton, P., Bhalla, V., et al. (2006). Cum afectează obezitatea punctele de reducere pentru peptida natriuretică de tip B în diagnosticul insuficienței cardiace acute. Rezultatele studiului multinațional „Respirația nu corectă". Am Heart J, 151, 999-1005.

Sarzani, R., Dessi-Fulgheri, P., Paci, VM, et al. (1996). Exprimarea receptorilor de peptide natriuretice în țesuturile adipoase umane și în alte țesuturi. J Endocrinol Invest, 19, 581-585.

Krauser, DG, Lloyd-Jones, DM, Chae, CU, et al. (2005). Efectul indicelui de masă corporală asupra nivelurilor de peptide natriuretice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă acută: o investigație ProBNP a dispneei în departamentul de urgență (PRIDE). Am Heart J, 149, 744-750.

van Kimmenade, R., van Dielen, F., Bakker, J., et al. (2006). Producția de peptide natriuretice din creier este scăzută la subiecții obezi? J Am Coll Cardiol, 47, 886-887.

Leya, FS, Arab, D., Joyal, D., et al. (2005). Eficacitatea nivelurilor de peptide natriuretice cerebrale în diferențierea pericarditei constrictive de cardiomiopatia restrictivă. J Am Coll Cardiol, 45, 1900-1902.

Doust, JA, Pietrzak, E., Dobson, A., et al. (2005). Cât de bine prezice peptida natriuretică de tip B decesul și evenimentele cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă: revizuire sistematică. BMJ, 330, 625.

Maisel, A., Hollander, JE, Guss, D., et al. (2004). Rezultatele primare ale studiului cu insuficiență cardiacă în ambulatoriu al Departamentului de urgență rapidă (REDHOT). Un studiu multicentric al nivelurilor de peptide natriuretice de tip B, luarea deciziilor în departamentul de urgență și rezultatele la pacienții care prezintă dificultăți de respirație. J Am Coll Cardiol, 44, 1328-1333.

Anand, IS, Fisher, LD, Chiang, YT, și colab. (2003). Modificări ale peptidei natriuretice ale creierului și norepinefrinei în timp și mortalitatea și morbiditatea în Valsartan Heart Failure Trial (Val-FeFT). Circulation, 107, 1278-1283.

Schnabel, R., Lubos, E., Rupprecht, HJ, și colab. (2006). Peptida natriuretică de tip B și riscul de evenimente cardiovasculare și deces la pacienții cu angină stabilă: rezultate din studiul AtheroGene. J Am Coll Cardiol, 47, 552-558.

Kragelund, C., Gronning, B., Kobel, L., și colab. (2005). Peptida natriuretică de tip N-terminală pro-B și mortalitatea pe termen lung în boala coronariană stabilă. N Engl J Med, 352, 666-675.

Bibbins-Domingo, K., Gupta, R., Na, B., et al. (2007). Fragmentul N-terminal al peptidei natriuretice de tip creier prohormon (NT-proBNP), evenimente cardiovasculare și mortalitate la pacienții cu boală coronariană stabilă. JAMA, 297, 169-176.

Lindahl, B., Lindback, J., Jernberg, T., și colab. (2005). Analize în serie ale peptidei natriuretice de tip N-terminal proB la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST: un substudiu Fragmin și revascularizare rapidă în timpul stabilității în boala coronariană (FRISC)-II. J Am Coll Cardiol, 45, 533-541.

Berger, R., Huelsman, M., Strecker, K., et al. (2002). Peptida natriuretică de tip B prezice moartea subită la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 105, 2392-2397.

Tapanainen, JM, Lindgren, KS, Makikallio, TH, et al. (2004). Peptide natriuretice ca predictori ai morții cardiace non-subite și subite după infarctul miocardic acut în era beta-blocante. J Am Coll Cardiol, 43, 757-763.

Taub, PR, Daniels, LB și Maisel, AS (2009). Utilitatea nivelurilor de peptide natriuretice de tip B în prezicerea decompensării hemodinamice și clinice. Heart Fail Clin, 5, 169-175.

Forfia, PR, Watkins, SP, Rame, JE, et al. (2005). Relația dintre peptidele natriuretice de tip B și presiunea capilară pulmonară în unitatea de terapie intensivă. J Am Coll Cardiol, 45, 1667-1671.

Kazanegra, R., Cheng, V., Garcia, A., et al. (2001). Un test rapid pentru peptida natriuretică de tip B se corelează cu scăderea presiunii în pană la pacienții tratați pentru insuficiență cardiacă decompensată: un studiu pilot. J Card Fail, 7, 21-29.

Cheng, V., Kazanagra, R., Garcia, A., et al. (2001). Un test rapid la pat pentru peptida de tip B prezice rezultatele tratamentului la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă decompensată: un studiu pilot. J Am Coll Cardiol, 37, 386-391.

Bettencourt, P., Ferreira, S., Azevedo, A., et al. (2002). Date preliminare privind utilitatea potențială a nivelurilor de peptide natriuretice de tip B în prezicerea rezultatului după externarea din spital la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am J Med, 113, 215-219.

Logeart, D., Thabut, G., Jourdain, P., et al. (2004). Testul peptidei natriuretice de tip B înainte de descărcare pentru identificarea pacienților cu risc ridicat de reinterne după insuficiență cardiacă decompensată. J Am Coll Cardiol, 43, 625-641.

Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., et al. (2007). Terapia ghidată de peptide natriuretice din creier plasmatic pentru a îmbunătăți rezultatul în insuficiența cardiacă: studiul multicentric STARS-BNP. J Am Coll Cardiol, 49, 1733-1739.

Shah, MR, Claise, KA, Bowers, MT, și colab. (2005). Testarea noilor ținte de terapie în insuficiența cardiacă avansată: designul și raționamentul Strategiilor pentru adaptarea regimurilor avansate de insuficiență cardiacă în ambulatoriu: Peptide natriuretice ale creierului versus studiul Clinical CongesTion ScorE (STARBRITE). Am Heart J, 150, 893-898.

Lee, SC, Stevens, TL, Sandberg, SM și colab. (2002). Potențialul peptidei natriuretice cerebrale ca biomarker pentru clasa New York Heart Association în timpul tratamentului ambulatoriu al insuficienței cardiace. J Card Fail, 8, 149-154.

Kitamura, K., Kangawa, K., Kawamoto, M., et al. (1993). Adrenomedulină: o nouă peptidă hipotensivă izolată din feocromocitomul uman. Biochem Biophys Res Commun, 192, 553-560.

Takahashi, K., Satoh, F., Hara, E., et al. (1997). Producția și secreția de adrenomedulină din tumorile cu celule gliale și efectele acesteia asupra producției de cAMP. Peptide, 18, 1117-1124.

Nakamura, M., Yoshida, H., Makita, S., et al. (1997). Efecte vasodilatatoare puternice și de lungă durată ale adrenomedullinei la om. Comparații între subiecții normali și pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 95, 1214-1221.

Parkes, DG și May, CN (1995). Acțiunile ACTH-supresoare și vasodilatatoare ale adrenomedulinei la oile conștiente. J Neuroendocrinol, 7, 923-929.

Parkes, DG și May, CN (1997). Acțiunile cardiace și vasculare directe ale adrenomedullinei la oile conștiente. Br J Pharmacol, 120, 1179-1185.

Vari, RC, Adkins, SD și Samson, WK (1996). Efectele renale ale adrenomedullinei la șobolan. Proc Soc Exp Biol Med, 211, 178-183.

Kato, J., Kobayashi, K., Etoh, T., și colab. (1996). Concentrația plasmatică a adrenomedullinei la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Clin Endocrinol Metab, 81, 180-183.

Kitamura, K., Sakata, J., Kangawa, K., et al. (1993). Clonarea și caracterizarea cADN-ului care codifică un precursor pentru adrenomedulină umană. Biochem Biophys Res Commun, 194, 720-725.

Jougasaki, M., Rodeheffer, RJ, Redfield, MM, et al. (1996). Secreția cardiacă de adrenomedulină în insuficiența cardiacă umană. J Clin Invest, 97, 2370-2376.

Hinson, JP, Kapas, S. și Smith, DM (2000). Adrenomedullina, o peptidă reglatoare multifuncțională. Endocr Rev, 21, 138-167.

Struck, J., Tao, C., Morgenthaler, NG, și colab. (2004). Identificarea unui fragment de precursor de adrenomedulină în plasma pacienților cu sepsis. Peptide, 25, 1369-1372.

Khan, SQ, O'Brien, RJ, Struck, J., și colab. (2007). Valoarea prognostică a proadrenomedullinei regionale la pacienții cu infarct miocardic acut. Studiul LAMP (Leicester Acute Myocardial Infarct Peptide). J Am Coll Cardiol, 49, 1525-1532.

Adlbrecht, C., Hulsmann, M., Strunk, G., et al. (2009). Valoarea prognostică a pro-adrenomedullinei medi-regionale plasmatice și pro-endotelinei C-terminale-1 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în ambulatoriu. Eur J Heart Fail, 11, 361-366.

Nishida, H., Horio, T., Suzuki, Y., et al. (2008). Adrenomedullina plasmatică ca un predictor independent al evenimentelor cardiovasculare viitoare la pacienții cu risc ridicat: comparație cu proteina C reactivă și adiponectina. Peptide, 29, 599-605.

Gegenhuber, A., Struck, J., Dieplinger, B., et al. (2007). Evaluarea comparativă a peptidei natriuretice de tip B, a peptidei natriuretice de tip pro-A la mijlocul regiunii, a pro-adrenomedullinei de la mijlocul regiunii și a copeptinei pentru a prezice mortalitatea la 1 an la pacienții cu insuficiență cardiacă acută destabilizată. J Card Fail, 13, 42-49.

Coletta, AP, Clark, AL și Cleland, JG (2009). Studiile clinice actualizate de la întâlnirile Societății pentru insuficiență cardiacă din America și Asociația Americană a Inimii din 2008: SADHART-CHF, COMPARE, MOMENTUM, studiu analog al hormonilor tiroidieni, HF-ACTION, I-PRESERVE, studiu beta-interferon, BACH și ATHENA. Eur J Heart Fail, 11, 214-219.

Tominaga, S. (1989). O proteină presupusă a unui ADNc specific de creștere din celulele BALB/c-3T3 este foarte asemănătoare cu porțiunea extracelulară a receptorului de interleukină 1 de șoarece. FEBS Lett, 258, 301-304.

Townsend, MJ, Fallon, PG, Matthews, DJ și colab. (2000). Șoarecii cu deficit de T1/ST2 demonstrează importanța T1/ST2 în dezvoltarea răspunsurilor primare de tip 2 de celule T helper. J Exp Med, 191, 1069-1076.

Kakkar, R. și Lee, RT (2008). Calea IL-33/ST2: țintă terapeutică și biomarker nou. Nat Rev Drug Discov, 7, 827-840.

Weinberg, EO, Shimpo, M., De Keulenaer, GW, et al. (2002). Exprimarea și reglarea ST2, un membru al familiei receptorilor de interleukină-1, în cardiomiocite și infarctul miocardic. Circulation, 106, 2961-2966.

Schmitz, J., Owyang, A., Oldham, E., și colab. (2005). IL-33, o citokină asemănătoare interleukinei 1 care semnalează prin intermediul proteinei ST2 legate de receptorul IL-1 și induce citokine asociate cu T helper de tip 2. Imunitatea, 23, 479-490.

Diez, J., Gonzalez, A., Lopez, B., et al. (2005). Mecanisme ale bolii: remodelarea structurală patologică este mai mult decât hipertrofia adaptivă în boala cardiacă hipertensivă. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2, 209-216.

Sadoshima, J., & Izumo, S. (1997). Răspunsul celular și molecular al miocitelor cardiace la stresul mecanic. Annu Rev Physiol, 59, 551-571.

Manabe, I., Shindo, T., & Nagai, R. (2002). Expresia genelor în fibroblaste și fibroză: implicare în hipertrofia cardiacă. Circ Res, 91, 1103-1113.

Sanada, S., Hakuno, D., Higgins, LJ, et al. (2007). IL-33 și ST2 cuprind un sistem de semnalizare critic indus biomecanic și cardioprotector. J Clin Invest, 117, 1538-1549.

Shimpo, M., Morrow, DA, Weinberg, EO, et al. (2004). Nivelurile serice ale ST2, membru al familiei receptorului de interleukină-1, prezic mortalitatea și rezultatul clinic în infarctul miocardic acut. Circulation, 109, 2186-2190.

Sabatine, MS, Morrow, DA, Higgins, LJ, et al. (2008). Roluri complementare pentru biomarkerii tulpinii biomecanice ST2 și peptida natriuretică de tip B prohormon N-terminal la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de ST. Tiraj, 117, 1936-1944.

Weinberg, EO, Shimpo, M., Hurwitz, S., et al. (2003). Identificarea receptorului ST2 solubil în ser ca un biomarker nou al insuficienței cardiace. Circulation, 107, 721-726.

Januzzi, JL, Jr., Peacock, WF, Maisel, AS, și colab. (2007). Măsurarea membrului familiei interleukinei ST2 la pacienții cu dispnee acută: rezultate din studiul PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Urgency Department). J Am Coll Cardiol, 50, 607-613.

Boisot, S., Beede, J., Isakson, S., şi colab. (2008). Eșantionarea în serie a ST2 prezice mortalitatea la 90 de zile în urma insuficienței cardiace destabilizate. J Card Fail, 14, 732-738.

Rehman, SU, Mueller, T. și Januzzi, JL, Jr. (2008). Caracteristicile noului biomarker ST2 al familiei de interleukine la pacienții cu insuficiență cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 52, 1458-1465.

Braunwald, E. (2008). Biomarkeri în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 358, 2148-2159.

Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., şi colab. (1990). Niveluri circulante crescute ale factorului de necroză tumorală în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 323, 236-241.

Seta, Y., Shan, K., Bozkurt, B., şi colab. (1996). Mecanisme de bază în insuficiența cardiacă: ipoteza citokinelor. J Card Fail, 2, 243-249.

Bozkurt, B., Kribbs, SB, Clubb, FJ, Jr., și colab. (1998). Concentrațiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale factorului de necroză tumorală-alfa promovează disfuncția progresivă a ventriculului stâng și remodelarea la șobolani. Circulation, 97, 1382-1391.

Steele, IC, Nugent, AM, Maguire, S., et al. (1996). Profilul citokinelor în insuficiența cardiacă cronică. Eur J Clin Invest, 26, 1018-1022.

Kubota, T., McTiernan, CF, Frye, CS, et al. (1997). Cardiomiopatie dilatată la șoarecii transgenici cu supraexpresie specifică cardiacă a factorului de necroză tumorală-alfa. Circ Res, 81, 627-635.

Yamauchi-Takihara, K., Ihara, Y., & Ogata, A. (1995). Stresul hipoxic induce interleukina-6 derivată din miocite cardiace. Circulaţie, 91, 1520-1524.

Araujo, JP, Lourengo, P., Azevedo, A., et al. (2009). Valoarea prognostică a proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate în insuficiența cardiacă: o revizuire sistematică. J Card Fail, 15, 256-266.

Venugopal, SK, Devaraj, S. și Jialal, I. (2005). Efectul proteinei C-reactive asupra celulelor vasculare: dovezi pentru un rol proinflamator, proaterogen. Curr Opin Nephrol Hypertens, 14, 33-37.

Gottdiener, JS, Arnold, AM, Aurigemma, GP și colab. (2000). Predictorii insuficienței cardiace congestive la vârstnici: Studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 35, 1628-1637.

Vasan, RS, Sullivan, LM, Roubenoff, R., et al. (2003). Markeri inflamatori și risc de insuficiență cardiacă la subiecții vârstnici fără infarct miocardic anterior: Studiul Framingham Heart. Circulation, 107, 1486-1491.

Cesari, M., Penninx, BW, Newman, AB, et al. (2003). Markeri inflamatori și boli cardiovasculare (Studiul privind sănătatea, îmbătrânirea și compoziția corporală [Health ABC]). Am J Cardiol, 92, 522-528.

Kardys, I., Knetsch, AM, Bleumink, GS și colab. (2006). Proteina C reactivă și risc de insuficiență cardiacă. Studiul de la Rotterdam. Am Heart J, 152, 514-520.

Pietila, KO, Harmoinen, AP, Jokiniitty, J., et al. (1996). Concentrația serică a proteinei C reactive în infarctul miocardic acut și relația acesteia cu mortalitatea pe parcursul a 24 de luni de urmărire la pacienții aflați sub tratament trombolitic. Eur Heart J, 17, 1345-1349.

Scirica, BM, Morrow, DA, Cannon, CP, et al. (2007). Aplicarea clinică a proteinei C reactive în spectrul sindroamelor coronariene acute. Clin Chem, 53, 1800-1807.

Mielniczuk, LM, Pfeffer, MA și Lewis, EF (2008). Rata de filtrare glomerulară estimată, inflamație și evenimente cardiovasculare după un sindrom coronarian acut. Am Heart J, 155, 725-731.

Berton, G., Cordiano, R., Palmieri, R., et al. (2003). Proteina C reactivă în infarctul miocardic acut: asociere cu insuficiența cardiacă. Am Heart J, 145, 1094-1101.

Suleiman, M., Aronson, D., Reisner, SA, et al. (2003). Nivelurile de proteină C-reactivă la admitere și mortalitatea la 30 de zile la pacienții cu infarct miocardic acut. Am J Med, 115, 695-701.

Suleiman, M., Khatib, R., Agmon, Y., et al. (2006). Inflamația precoce și riscul dezvoltării pe termen lung a insuficienței cardiace și a mortalității la supraviețuitorii infarctului miocardic acut: rolul predictiv al proteinei C-reactive. J Am Coll Cardiol, 47, 962-968.

Bursi, F., Weston, SA, Killian, JM, et al. (2007). Proteina C reactivă și insuficiența cardiacă după infarct miocardic în comunitate. Am J Med, 120, 616-622.

Kavsak, PA, MacRae, AR, Newman, AM și colab. (2007). Proteina C reactivă crescută în prezentarea sindromului coronarian acut este un predictor independent al mortalității pe termen lung și al insuficienței cardiace. Clin Biochem, 40, 326-329.

Hartford, M., Wiklund, O., Mattsson Hulten, L., et al. (2007). Proteina C reactivă, interleukina-6, fosfolipaza secretorie A2 grupa IIA și molecula de adeziune intercelulară-1 în predicția evenimentelor tardive după sindroamele coronariene acute. J Intern Med, 262, 526-536.

Sabatine, MS, Morrow, DA, Jablonski, KA, și colab. (2007). Semnificația prognostică a punctelor de tăiere a proteinei C reactive de înaltă sensibilitate a Centrului pentru Controlul Bolilor/Asociația Americană a Inimii pentru rezultatele cardiovasculare și alte rezultate la pacienții cu boală coronariană stabilă. Circulaţie, 115, 1528-1536.

Williams, ES, Shah, SJ, Ali, S., și colab. (2008). Proteina C reactivă, disfuncția diastolică și riscul de insuficiență cardiacă la pacienții cu boală coronariană: Studiu inimă și suflet. Eur J Heart Fail, 10, 63-69.

Yin, WH, Chen, JW, Jen, HL și colab. (2004). Valoarea prognostică independentă a proteinei C-reactive de înaltă sensibilitate în insuficiența cardiacă cronică. Am Heart J, 147, 931-938.

Xue, C., Feng, Y., Wo, J., și colab. (2006). Valoarea prognostică a proteinei C reactive de înaltă sensibilitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. NZ Med J, 119, U2314.

Windram, JD, Loh, PH, Rigby, AS, și colab. (2007). Relația dintre proteina C-reactivă de înaltă sensibilitate cu prognosticul și alți markeri de prognostic la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 153, 1048-1055.

Yin, WH, Chen, JW, Feng, AN, și colab. (2007). Abordare multimarker a stratificării riscului în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică avansată. Clin Cardiol, 30, 397-402.

Tang, WH, Shrestha, K., Van Lente, F., și colab. (2008). Utilitatea proteinei C reactive și a performanței diastolice a ventriculului stâng pentru prognosticul la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolica ventriculară stângă. Am J Cardiol, 101, 370-373.

Lamblin, N., Mouquet, F., Hennache, B., et al. (2005). Proteina C reactivă de înaltă sensibilitate: potențial adjuvant pentru stratificarea riscului la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă stabilă. Eur Heart J, 26, 2245-2250.

Chirinos, JA, Zambrano, JP, Chakko, S., et al. (2005). Utilitatea proteinei C reactive ca predictor independent de deces la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Am J Cardiol, 95, 88-90.

Ronnow, BS, Reyna, SP, Muhlestein, JB, et al. (2005). Proteina C reactivă prezice moartea la pacienții cu cardiomiopatie non-ischemică. Cardiologie, 104, 196-201.

Ishikawa, C., Tsutamoto, T., Fujii, M., et al. (2006). Predicția mortalității prin proteina C reactivă de înaltă sensibilitate și peptida natriuretică cerebrală la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Circ J, 70, 857-863.

Alonso-Martinez, JL, Llorente-Diez, B., Echegaray-Agara, M., et al. (2002). Proteina C-reactivă ca un predictor al îmbunătățirii și readmisiei în insuficiența cardiacă. Eur J Heart Fail, 4, 331-336.

Mueller, C., Laule-Kilian, K., Christ, A., et al. (2006). Inflamație și mortalitate pe termen lung în insuficiența cardiacă congestivă acută. Am Heart J, 151, 845-850.

Siirila-Waris, K., Lassus, J., Melin, J., et al. (2006). Caracteristici, rezultate și predictori ai mortalității la 1 an la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă acută. Eur Heart J, 27, 3011-3017.

Villacorta, H., Masetto, AC și Mesquita, ET (2007). Proteina C reactivă: un marker inflamator cu valoare prognostică la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată. Arq Bras Cardiol, 88, 585-589.

Horwich, TB, Patel, J., MacLellan, WC, et al. (2003). Troponina I cardiacă este asociată cu afectarea hemodinamicii, disfuncția ventriculară stângă progresivă și ratele crescute de mortalitate în insuficiența cardiacă avansată. Circulation, 108, 833-838.

Mann, DL (1999). Mecanisme și modele în insuficiența cardiacă. Circulație, 100, 9991008.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficiență. N Engl J Med, 336, 1131-1141.

Logeart, D., Beyne, P., Cusson, C., et al. (2001). Dovezi ale miolizei cardiace în insuficiența cardiacă neischemică severă și rolul potențial al tensiunii crescute a peretelui. Am Heart J, 141, 247-253.

Anversa, P., & Kajstura, J. (1998). Moartea celulelor miocitelor în inima bolnavă. Circ Res, 82, 1231-1233.

Wu, AHB, & Ford, L. (1999). Eliberarea troponinei cardiace în sindroamele coronariene acute: ischemie sau necroză? Clin Chim Acta, 284, 161-174.

Ilva, T., Lassus, J., Siirila-Waris, K., et al. (2008). Semnificația clinică a troponinelor cardiace I și T în insuficiența cardiacă acută. Eur J Heart Fail, 10, 772-779.

Sato, Y., Yamada, T., Taniguchi, R., et al. (2001). Concentrațiile serice crescute persistente ale troponinei T cardiace la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică sunt predictive ale rezultatelor adverse. Circulation, 103, 369-374.

Missov, M., Calzolari, C., & Pau, B. (1997). Troponina I cardiacă circulantă în insuficiența cardiacă congestivă severă. Circulation, 96, 2953-2958.

Setsuta, K., Seino, Y., Takahashi, N., et al. (1999). Semnificația clinică a nivelurilor crescute de troponina T cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am J Cardiol, 84, 608-611.

Del Carlo, CH și O'Connor, CM (1999). Troponinele cardiace în insuficiența cardiacă congestivă. Am Heart J, 138, 646-653.

La Vecchia, LL, Mezzena, G., Zanolla, L., et al. (2000). Troponina I cardiacă ca marker de diagnostic și prognostic în insuficiența cardiacă severă. J Heart Lung Transplant, 19, 644-652.

Peacock, WF, 4th, De Marco, T., Fonarow, GC, et al. (2008). Troponina cardiacă și rezultatul în insuficiența cardiacă acută. N Engl J Med, 358, 2117-2126.

Hudson, MP, O'Connor, CM, Gattis, WA, et al. (2004). Implicațiile creșterii troponinei T cardiace la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă: o analiză prospectivă. Am Heart J, 147, 546-552.

Latini, R., Masson, S., Anand, IS, et al. (2007). Valoarea prognostică a concentrațiilor plasmatice foarte scăzute ale troponinei T la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă. Circulaţie, 116, 1242-1249.

Ronco, C., Haapio, M., House, AA, et al. (2008). Sindromul cardiorenal. J Am Coll Cardiol, 52, 1527-1539.

Bolignano, D., Donato, V., Coppolino, G., et al. (2008). Lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL) ca marker al afectarii rinichilor. Am J Kidney Dis, 52, 595-605.

Schmidt-Ott, KM, Mori, K., Li, JY, et al. (2007). Acțiune dublă a lipocalinei asociate gelatinazei neutrofile. J Am Soc Nephrol, 18, 407-413.

Devireddy, LR, Gazin, C., Zhu, X., și colab. (2005). Un receptor de suprafață celulară pentru lipocalin 24p3 mediază selectiv apoptoza și captarea fierului. Cell, 123, 1293-1305.

Hvidberg, V., Jacobsen, C., Strong, RK, și colab. (2005). Receptorul endocitar megalin leagă lipocalina asociată neutrofile-gelatinazei transportatoare de fier cu afinitate mare și mediază absorbția sa celulară. FEBS Lett, 579, 773-777.

Mishra, J., Mori, K., Ma, Q., și colab. (2004). Lipocalină asociată cu gelatinaza neutrofilă: un nou biomarker urinar timpuriu pentru nefrotoxicitatea cu cisplatină. Am J Nephrol, 24, 307-315.

Mishra, J., Dent, C., Tarabishi, R., et al. (2005). Lipocalina asociată cu gelatinaza neutrofilă (NGAL) ca biomarker pentru leziuni renale acute după intervenția chirurgicală cardiacă. Lancet, 365, 1231-1238.

Hirsch, R., Dent, C., Pfriem, H., şi colab. (2007). NGAL este un biomarker predictiv timpuriu al nefropatiei induse de contrast la copii. Pediatr Nephrol, 22, 2089-2095.

Wagener, G., Jan, M., Kim, M., și colab. (2006). Asocierea dintre creșterea lipocalinei asociate cu gelatinaza neutrofilă urinară și disfuncția renală acută după intervenția chirurgicală cardiacă la adulți. Anestezie, 105, 485-491.

Bachorzewska-Gajewska, H., Malyszko, J., Sitniewska, E., et al. (2006). Lipocalină asociată neutrofilgelatinazei și funcția renală după intervenții coronariene percutanate. Am J Nephrol, 26, 287-292.

Damman, K., van Veldhuisen, DJ, Navis, G., et al. (2008). Lipocalina asociată cu gelatinaza neutrofilelor urinare (NGAL), un marker al leziunii tubulare, este crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 10, 997-1000.

Bolignano, D., Basile, G., Parisi, P., et al. (2009). Nivelurile crescute ale lipocalinei asociate gelatinazei neutrofile din plasmă prezic mortalitatea la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică. Rejuvenation Res, 12, 7-14.

Ljungman, S., Laragh, JH și Cody, RJ (1990). Rolul rinichiului în insuficiența cardiacă congestivă. Relația dintre indicele cardiac și funcția renală. Drugs, 39 (Supliment 4), 10-21.

Ng, LL, Pathik, B., Loke, IW, et al. (2006). Mieloperoxidaza și proteina C reactivă măresc specificitatea peptidei natriuretice de tip B în screeningul comunitar pentru insuficiența cardiacă sistolica. Am Heart J, 152, 94-101.

Dunlay, SM, Gerber, Y., Weston, SA, et al. (2009). Valoarea prognostică a biomarkerilor în insuficiența cardiacă: aplicarea unor metode noi în comunitate. Circ Heart Fail, 2, 393-400.

Zairis, MN, Tsiaousis, GZ, Georgilas, AT, și colab. (19 ianuarie 2009). Strategie multimarker pentru predicția morții cardiace la 31 de zile la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică acută decompensată. Int J Cardiol, [Epub înainte de tipărire].

Anand, IS, Latini, R., Florea, VG, et al. (2005). În proteina C reactivă în insuficiența cardiacă: valoarea prognostică și efectul valsartanului. Circulation, 112, 428-434.

CAPITOLUL 38

Măsurarea rezultatelor calității în insuficiența cardiacă

Edward P. Havranek

Eforturile sistematice de măsurare și îmbunătățire a calității îngrijirii medicale datează de la începutul anilor 19001, dar au câștigat avânt abia din aproximativ 2000. Urmărirea unei îngrijiri de calitate superioară este cel mai bine privită ca o extensie a îngrijirii clinice în mișcarea către creșterea rigurozității științifice care a caracterizat creșterea explozivă a științei medicale de la al Doilea Război Mondial. Forțele din spatele mișcării către îmbunătățirea calității îngrijirii sunt atât interne, venite din interiorul medicinei, cât și externe, ale societății în general.2 Astfel, măsurile de calitate a îngrijirii trebuie să fie utile în

cadrul organizațiilor de îngrijire medicală în scopul de a ghida eforturile interne de îmbunătățire a calității și între organizațiile de îngrijire medicală în scopul de a motiva organizațiile să îmbunătățească îngrijirea. În cadrul organizațiilor, măsurarea calității a devenit importantă pe măsură ce metodele de îmbunătățire a calității dezvoltate în producție de W. Edwards Deming3-4 au început să fie transferate către organizații de servicii, cum ar fi asistența medicală (Figura 38-1). În cadrul organizațiilor, măsurarea calității asistenței medicale a căpătat o importanță din ce în ce mai mare pe măsură ce măsurile de calitate au devenit raportate public și au fost făcute comparații pentru a determina rambursarea în schemele de „plată pentru performanță”.

Insuficiența cardiacă a ocupat o poziție proeminentă în eforturile de îmbunătățire a calității îngrijirii. Împreună cu infarctul miocardic acut, fibrilația atrială și pneumonia, a fost o afecțiune vizată de Medicare pentru eforturile de îmbunătățire a calității în 1998.5 Motivele pentru această concentrare asupra insuficienței cardiace sunt mai multe: mortalitatea este mare, insuficiența cardiacă este o afecțiune comună și, din cauza cronicității și a morbidității frecvent severe, este adesea necesară spitalizarea. În combinație, acești factori au ca rezultat costuri excepțional de ridicate pentru sistemul de sănătate. Insuficiența cardiacă este considerată a fi diagnosticul care implică cel mai mare cost în rândul pacienților Medicare.

PRINCIPII GENERALE DE MĂSURARE A CALITĂȚII

Definirea calității

Calitatea este un concept evaziv care, în special atunci când este aplicat la îngrijirea sănătății, sfidează definiția. După cum este detaliat într-un raport al Institutului de Medicină2, asistența medicală de înaltă calitate este de acord să fie descrisă în șase dimensiuni (Tabelul 38-1).

Un cadru de măsurare

Deși calitatea ar trebui descrisă prin măsurarea rezultatelor îngrijirii, acest lucru s-ar putea să nu fie întotdeauna posibil. Circumstanțele pot dicta ca, în cadrul propus mai întâi de Donabedian7,8 (Tabelul 38-2), calitatea să fie măsurată prin procese sau structuri de îngrijire.

Rezultate. Măsurarea rezultatelor precum mortalitatea, internarea în spital și capacitatea funcțională au avantajul evident de a fi recunoscute ca relevante și importante. Majoritatea rezultatelor sunt măsurate cu precizie, iar acele măsurători pot fi ușor disponibile din înregistrările administrative.

diferențele legate de îngrijirea de înaltă calitate, cum ar fi inițierea terapiei p-blocante (vezi și capitolul 46).

Pe lângă problemele care definesc intervalul de timp, îngrijirea care reduce mortalitatea poate să nu satisfacă întotdeauna imperativul ca îngrijirea să fie centrată pe pacient. Din nou, insuficiența cardiacă oferă un exemplu excelent. Este bine cunoscut de către clinicienii care se specializează în insuficiență cardiacă că pacienții vârstnici și pacienții cu boală avansată pot aprecia capacitatea funcțională și calitatea vieții pe durata supraviețuirii.

Procesele. Din cauza acestor dificultăți în utilizarea rezultatelor pentru a măsura calitatea îngrijirii, investigatorii se bazează adesea pe măsurarea proceselor de îngrijire.14 Pentru ca un proces să servească drept măsură a calității, trebuie să existe un consens că există o legătură puternică între proces și un rezultat dezirabil. De asemenea, trebuie să poată fi acționat; adică trebuie să descrie un aspect al îngrijirii care se află sub controlul furnizorului de servicii medicale. Măsurile procesului sunt exprimate ca procent de pacienți eligibili care primesc un anumit aspect al îngrijirii și atât numărător (cel

parametrii care specifică faptul că tratamentul a fost efectuat) și numitorul (populația eligibilă pentru tratament) trebuie definiți cu atenție și în mod explicit. Specificațiile pentru măsurile de proces implică în mod necesar un compromis între specificitate și sensibilitate. De exemplu, există dovezi incontestabile din mai multe studii clinice că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) scad mortalitatea și îmbunătățesc capacitatea funcțională la pacienții cu insuficiență cardiacă cauzată de disfuncția sistolice (vezi și capitolul 45). Puterea acestei baze de dovezi este reflectată în recomandările pentru utilizarea inhibitorilor ECA în ghidurile de îngrijire a insuficienței cardiace promulgate de mai multe societăți profesionale de cardiologie, iar aceste dovezi au servit ca bază pentru măsurile de calitate a îngrijirii. Specificarea acestor măsuri trebuie să atingă un echilibru între a fi sensibile (conceput să se aplice celui mai mare număr de pacienți posibil) și specific (conceput să se aplice numai subgrupului de pacienți care sunt eligibili fără echivoc). Într-o măsură sensibilă, numărătorul ar putea include numai pacienții cărora li s-a administrat o doză compatibilă cu beneficiul din studiile clinice, iar numitorul ar putea include toți pacienții care au o fracție de ejecție mai mică de 40% și nu au contraindicații absolute pentru un inhibitor ECA, cum ar fi angioedem anterior sau stenoză bilaterală cunoscută a arterei renale. Într-o măsură specifică, numărătorul poate include pacienții care primesc orice doză, iar numitorul ar putea include toți pacienții care au o fracție de ejecție mai mică de 40% și nu au contraindicații absolute sau relative (cum ar fi insuficiența renală). Deși măsurile specifice au avantajul unei validități mai mari pentru medici, ele pot fi mai puțin utile, deoarece nu se adresează îngrijirii unor segmente mai mari ale populației de pacienți cu insuficiență cardiacă decât măsurile mai sensibile. Măsurile mai specifice tind, de asemenea, să genereze rate mai mari, care sunt mai puțin utile pentru a orienta îmbunătățirea calității, deoarece sunt supuse „efectelor de plafon"; este mai dificil să se îmbunătățească ratele de la 90% la 100% decât să efectueze o îmbunătățire de la 50% la 60%.

Odată ce numărătorul și numitorul au fost specificate, măsurile de proces sunt de obicei supuse testării pilot pentru a determina fezabilitatea și fiabilitatea. Fezabilitatea implică

faptul că datele necesare pentru a calcula măsura pot fi obținute la un cost rezonabil într-un interval de timp rezonabil. Costul colectării datelor pentru a determina măsurile de proces este un dezavantaj ascuns al acestor măsuri. Deoarece înregistrările medicale computerizate nu sunt utilizate în multe spitale și cabinete, colectarea datelor poate necesita revizuirea diagramelor, ceea ce este costisitor. Testele de fiabilitate implică de obicei evaluarea reproductibilității între furnizori și între colectori de date.

562 Structuri. În cele din urmă, calitatea îngrijirii poate fi evaluată prin evaluarea structurilor utilizate pentru a furniza îngrijiri. Structurile pot include echipamente și facilități, instruire și numărul de personal, procese administrative și alte materiale. Legăturile dintre structuri și rezultate nu sunt, în general, la fel de puternice ca cele care se pot demonstra între procese și rezultate, iar structurile CH 38 sunt mai puțin susceptibile de evaluare standardizată în cadrul organizațiilor. Această abordare nu a fost aplicată pe scară largă și nu a fost aplicată în insuficiența cardiacă. Un exemplu de măsură structurală a calității este utilizarea volumelor procedurale pentru a evalua îngrijirea de înaltă calitate.15-17 Deși, în general, există o asociere pozitivă între volumul procedural mai mare și rezultate mai bune, asocierile nu sunt puternice, iar variabilitatea rezultatului la un anumit volum poate fi mare. Ca măsurători de calitate au fost, de asemenea, folosite ca măsurători de calitate introducerea computerizată a comenzilor medicilor și unitățile de terapie intensivă „închise", în care doar subspecialiștii de îngrijire intensivă servesc ca medici curant.

Rolul organizării sistemului de sănătate

Calitatea asistenței medicale trebuie privită în contextul în care este furnizată. Deși există multe exemple de sisteme de livrare integrate, sistemul actual de îngrijire a sănătății din SUA este cel mai bine caracterizat ca fiind alcătuit dintr-un număr destul de mare de componente independente. Îngrijirea în ambulatoriu este furnizată în comun de medicii de asistență primară și specialiști care au înregistrări medicale comune sau relații administrative. Îngrijirea spitalicească poate fi furnizată de aceiași medici care furnizează îngrijire în ambulatoriu, dar este oferită din ce în ce mai mult de medici din spital. Medicii și spitalele sunt afiliați vag și nu au relații administrative. Componentele independente suplimentare ale sistemului de îngrijire a sănătății includ farmacii, agenții de sănătate la domiciliu și unități de îngrijire pe termen lung. În aceste circumstanțe, responsabilitatea pentru îngrijirea unui pacient cu o afecțiune cronică care necesită spitalizare frecventă este difuză. Atunci când responsabilitatea nu poate fi atribuită, măsurile de calitate aplicabile sunt foarte dificil de formulat, iar eforturile de îmbunătățire a calității sunt în cel mai bun caz fragmentare.

Pe lângă barierele create de fragmentarea sistemului de livrare, stimulentele financiare sunt adesea nealiniate cu eforturile de măsurare și îmbunătățire a calității.19 Unul dintre cele mai bune exemple este soarta programelor din spitale care gestionează tranziția de la îngrijirea internată la cea ambulatorie pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. S-a demonstrat că astfel de programe produc rezultate benefice, inclusiv rate reduse de readmisie. Deoarece veniturile spitalelor pot scădea odată cu scăderea ratelor de readmisie

în cadrul majorității modelelor de rambursare existente în prezent, cu toate acestea, multe programe de management al tranziției au fost întrerupte. Este puțin probabil ca organizațiile de îngrijire a sănătății care fac investiții în măsurarea și îmbunătățirea asistenței medicale să obțină profituri ale acestor investiții.

Rolul tehnologiei informației în sănătate

După cum sa discutat, măsurarea indicatorilor de proces este întotdeauna necesară în scopul îmbunătățirii calității interne și uneori necesară pentru compararea performanței între organizații. Colectarea datelor pentru calcularea acestor măsuri necesită de obicei forță de muncă. Acest lucru poate face colectarea datelor prohibitiv de costisitoare; în plus, în momentul în care datele au fost colectate și s-au calculat măsurile, condițiile din cadrul organizațiilor s-ar fi putut schimba, astfel încât relevanța datelor este pusă sub semnul întrebării. Interogarea automată și continuă a dosarelor medicale electronice structurate corespunzător poate reduce dramatic timpul și cheltuielile asociate cu colectarea datelor. Revizuirea automată a înregistrărilor electronice nu reușește adesea să identifice contraindicațiile terapiei. Ca urmare, măsurile de proces derivate din revizuirea automată identifică adesea în mod fals nerespectarea măsurilor de calitate. Prin urmare, sunt mai potrivite pentru măsurarea în serie în cadrul organizațiilor, mai degrabă decât pentru comparații între organizații. Într-un studiu efectuat pe peste 1.000 de pacienți cu diabet zaharat din 21 de unități ale Afacerilor Veteranilor, 20 de rate ale testelor de diagnostic din cele mai bune practici și ale utilizării medicamentelor au fost mai mici cu analiza automată a diagramelor decât cea manuală. Într-un studiu mai recent, Baker și colegii21 s-au concentrat pe insuficiența cardiacă și au obținut rezultate similare. Ei au revizuit diagramele pacientilor atunci cand un algoritm automat a identificat probleme de calitate la 517 pacienti ambulatori cu insuficienta cardiaca. Ei au descoperit că performanța a fost mai bună, variind de la o creștere absolută de 1,9% la o măsură de blocant |3 până la o creștere absolută de 23,2% la o măsură a warfarinei în fibrilația atrială atunci când a fost efectuată o revizuire suplimentară a diagramei.

Dezbaterea în curs se referă la dacă utilizarea unei înregistrări electronice în sine îmbunătățește calitatea. Subiectul a fost revizuit de Chaudhry și asociații22, care s-au concentrat pe 76 de studii efectuate în Statele Unite asupra sistemelor informaționale multifuncționale; este disponibilă o bază de date cuprinzătoare cu toate studiile pe care le-au revizuit.23 Deși doar un mic studiu timpuriu pe care l-au raportat s-a concentrat pe insuficiența cardiacă24, studiile de îngrijire care au respectat liniile directoare pentru serviciile preventive (cum ar fi vaccinarea antigripală) și pentru bolile cronice (cum ar fi hipertensiunea arterială) au evidențiat îmbunătățiri, prin care sprijinul decizional a fost legat de înregistrările electronice. Părea să existe o reducere consistentă a erorilor de medicație asociate cu introducerea computerizată a ordinelor medicilor.

STAREA ACTUALĂ A CALITĂȚII ÎNGRIJIRII PENTRU INSUFICIENTĂ CARDIACA ÎN STATELE UNITE

Din cele șase dimensiuni ale măsurării calității, așa cum sunt definite de Institutul de Medicină2 (vezi Tabelul 38-1), trei sunt relevante pentru evaluarea calității îngrijirii pentru insuficiența cardiacă.

Eficacitatea

Utilizarea dimensiunii eficacității pentru a măsura calitatea îngrijirii implică faptul că structurile sau procesele de îngrijire cunoscute a fi eficiente și eficiente sunt aplicate populației de pacienți despre care se știe că beneficiază, iar rezultatul net al acestei aplicări este atingerea rezultatelor dorite. Elementele cheie ale acestei scheme sunt că (1) structurile sau procesele măsurate sunt cunoscute a fi eficiente până la cel mai înalt nivel de certitudine posibil, (2) măsurile sunt aplicate unei populații definite mai degrabă decât indivizilor și (3) sunt luate în considerare efectele nete asupra rezultatelor.

Un proces de dezvoltare a măsurilor de eficacitate a fost definit în mod explicit de către Colegiul American de Cardiologie și Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA).14 Odată ce ținta pentru efortul de calitate a fost definită, literatura relevantă este revizuită și sintetizată. În practică, această revizuire și sinteză sunt de obicei furnizate de ghiduri, în mod ideal dezvoltate independent de influența entităților comerciale care ar putea beneficia material de implementarea măsurii procesului. În general, indicațiile ACC/AHA clasa I și clasa III pentru terapie identifică potențiale măsuri de performanță; indicațiile de clasa I sunt „procedurile/tratamentele care ar trebui efectuate", iar indicațiile de clasa a III-a sunt „procedurile/tratamentele care nu ar trebui efectuate deoarece nu sunt utile și pot fi dăunătoare". Nu toate recomandările din clasa I și clasa III supraviețuiesc acestui proces; în multe cazuri, o specificație suficient de explicită poate să nu fie fezabilă. De exemplu, adăugarea unui antagonist aldosteronului este o recomandare de clasa I pentru pacienții cu simptome severe, cu excepția „în circumstanțe în care monitorizarea hiperkaliemiei sau a disfuncției renale nu se anticipează a fi fezabilă", deoarece „riscurile pot depăși beneficiile."14

Deși specificarea recomandării ghidului reflectă cu acuratețe eficacitatea cunoscută a acestor agenți din studiile randomizate și limitele eficacității acestora din cercetarea rezultatelor, ceva care „nu se anticipează a fi fezabil"14 nu poate fi transformat în mod fiabil în ceva măsurabil. În cele din urmă, măsurile sunt supuse evaluării cât de interpretabile, acționabile și fezabile sunt (Tabelul 38-3). Măsurile care nu trec aceste trei teste pot fi totuși utile organizațiilor individuale ca indicatori de calitate25, mai degrabă decât măsuri de performanță, pentru a atinge obiectivele de calitate autodirijate.

Ghidurile de practică independente au fost disponibile pentru insuficiența cardiacă din 199426, au fost actualizate în mod regulat și sunt contemporane până în 2009.27-28 Puține recomandări de clasa I au fost transformate în măsuri de proces (Tabelul 38-4). În prezent, numai evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng, prescrierea unui inhibitor ECA sau blocant al receptorilor de angiotensină (BRA) la pacienții cu funcție sistolica redusă,

furnizarea de instrucțiuni de descărcare și furnizarea de sfaturi pentru a renunța la fumat sunt abordate pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă.

TABELUL 38—3 Criterii pentru desemnarea măsurilor de proces posibile pentru uz clinic

Interpretabil Gradul în care un practician este probabil să înțeleagă ce înseamnă rezultatele și poate lua măsuri dacă este necesar

Acționabil Gradul în care măsura performanței se află sub controlul entității care este evaluată

Fezabil Ușurința cu care datele necesare pot fi colectate

iar măsura poate fi evaluată reproductibil; testarea pilot este în general necesară

Aderarea imperfectă la aceste măsuri a fost 563 documentată pe larg, cu o tendință generală de îmbunătățire în timp; tendințele de îmbunătățire a performanței la măsurile I, totuși, s-au stabilizat (Figura 38-2A). Ratele de determinare a fracției de ejecție I au fost de 66% până la 70% și ratele de prescripție de inhibitori ACE au fost de 68% până la 72% la începutul controlului CH 38 a îngrijirii insuficienței cardiace a Centrului pentru Medicare și Medicaid (CMS) în perioada 1998-20015. gj ratele medii naționale de aderență la măsura instrucțiunilor de descărcare de gestiune au fost de 17%; la măsura de determinare a fracției de ejecție, 89%; iar la măsura O prescripție inhibitor ACE/ARB, 88%.28a Anumite caracteristici ale pacienților (inclusiv vârsta mai înaintată, prezența bolii cronice de rinichi și rasa non-negru) și caracteristicile furnizorilor (dimensiunea mai mică a spitalului, statutul nepredator, absența facilităților cardiace avansate, pentru profit sau structură publică) au fost asociate cu rate mai scăzute de aderență la ghid .

Dacă aderarea la măsurile raportate pe scară largă de 5' calitatea îngrijirii pentru insuficiența cardiacă are un efect net asupra rezultatelor rămâne oarecum controversat; astfel, unii autori au pus la îndoială dacă măsurile raportate în prezent sunt suficiente.31,32 Werner și Bradlow33 au examinat relația dintre performanța măsurilor procesului pentru insuficiență cardiacă și rata de mortalitate ajustată în funcție de risc în timpul spitalizării și la 30 de zile și 1 an pentru 3657 de spitale cu date disponibile în baza de date Hospital Compare. a căror performanță a fost sub percentila 25. Reducerile absolute ale mortalității au fost mici și de semnificație statistică limită: 0,1% pentru mortalitatea în spital (P = 0,03), 0,2% pentru mortalitatea la 30 de zile

(P = .01) și 0,2% pentru mortalitatea la 1 an (P = .08). Fonarow et al34 au raportat asocieri între mortalitatea la 60 până la 90 de zile și performanța cu privire la măsurile de calitate a pacienților internați CMS într-un sub-eșantion format din 10% dintre pacienții înscriși într-un registru multicentric de insuficiență cardiacă. A existat o reducere semnificativă a probabilității de deces sau reinterne (odds ratio, 0,51; P = 0,002) pentru pacienții cărora li

s-au prescris inhibitori ACE sau ARA la externare, dar nu s-au găsit diferențe pentru celelalte măsuri. Mehta și colegii35, revizuind literatura privind legăturile proces-rezultat pentru infarctul miocardic și insuficiența cardiacă, au citat patru studii regionale care au demonstrat o reducere a mortalității asociate cu insuficiența cardiacă asociată cu utilizarea inhibitorilor ECA. Pentru pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă internați între 2002 și 2006, nu a existat nicio modificare generală a mortalității, în ciuda îmbunătățirii semnificative a performanței la indicatorii de calitate. (vezi Figura 38-2B).

Centrarea pe pacient

Centrarea pe pacient a fost definită în continuare în raportul Institutului de Medicină2 ca

Respect pentru pacienți, valori, preferințe și nevoi exprimate

Coordonarea și integrarea îngrijirii

B

FIGURA 38-2 Tendințele temporare ale măsurilor procesului și ale rezultatelor clinice pentru pacienții cu Medicare spitalizați cu insuficiență cardiacă. ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; LV, ventricular stâng. (De la Fonarow GC, Peterson ED. Măsuri și rezultate ale performanței insuficienței cardiace: câștiguri reale sau iluzorii.JAMA 2009;302 (7):792-794.) copyright © Asociația Medicală Americană. Toate drepturile rezervate (2011).

Informare, comunicare și educație

Confort fizic

Sprijin emoțional

Implicarea familiei și a prietenilor

Fiecare dintre aceste aspecte are relevanță pentru insuficiența cardiacă. Cu toate acestea, măsurarea centrată pe pacient în măsurile calității insuficienței cardiace a fost în cel mai bun caz rudimentară. Unul dintre indicatorii de calitate adoptați în comun de către Comisia mixtă de acreditare a organizațiilor de asistență medicală (JCAHO) și CMS a fost proporția de pacienți care au primit instrucțiuni la externare cu privire la medicamentele lor, urmărirea și alte îngrijiri, care abordează astfel problema informației, comunicării și educației.

Furnizarea de îngrijiri în care preferințele pacienților sunt respectate ar putea fi evaluată prin evaluarea dacă procesele care oferă îngrijire la sfârșitul vieții, atunci când este cazul, sunt în vigoare. Gradul în care confortul fizic și sprijinul emoțional sunt abordați ar putea fi evaluat cu ajutorul instrumentelor de sondaj adecvate. Coordonarea și integrarea îngrijirii

ar trebui să fie un obiectiv important al îngrijirii pentru insuficiența cardiacă, dar din cauza barierelor create de organizarea și finanțarea îngrijirii în Statele Unite, utilizarea acestei dimensiuni pentru evaluarea calității în cadrul organizațiilor pare prematură. Evaluarea acestei dimensiuni în cadrul unor organizații, cum ar fi organizațiile de întreținere a sănătății cu panouri închise, sau sistemele bugetate la nivel global, cum ar fi Departamentul pentru Afacerile Veteranilor din SUA, poate fi de valoare. Îmbunătățirea tranzițiilor de la asistența spitalicească la cea ambulatorie este în prezent în curs de investigare ca parte a Inițiativei de Cercetare pentru îmbunătățirea calității insuficienței cardiace cronice (CHF QUERI) a Departamentului pentru Afaceri Veteranilor.37 Un număr de chestionare bine validate au fost utilizate pentru a măsura starea de sănătate în insuficiența cardiacă, un concept care cuprinde capacitatea fizică, sănătatea emoțională și calitatea vieții. Aceste chestionare nu au fost folosite pentru a compara calitatea îngrijirii pentru insuficiența cardiacă în cadrul organizațiilor. Sprijinul emoțional este o nevoie comună în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă; estimările prevalenței depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică au variat între 23% și 47%.38-39 Nu există încă un consens cu privire la screening-ul de rutină și la managementul depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Echitate

Variația (în funcție de vârstă, sex, rasă/etnie și geografie) a calității îngrijirii pentru insuficiența cardiacă a fost investigată. Când sunt studiate problemele echității în îngrijirea medicală, trebuie reținut că diferențele de îngrijire nu constituie neapărat disparități în îngrijire.40 Pentru ca o diferență să fie considerată o disparitate, trebuie luate în considerare posibilele contraindicații, preferințele pacientului, caracteristicile clinice și diferențele de eligibilitate. Diferențele în structurile sau procesele de îngrijire ar trebui, de asemenea, asociate cu diferențe de rezultate, deoarece poate să nu fie clar dacă o diferență rezultă din supratratament într-un grup sau subtratament în celălalt.

Vârstă

În general, vârsta înaintată este asociată în mod independent cu rate mai scăzute de îngrijire concomitentă de ghidare.

Yancy și asociații41 au raportat că, odată cu creșterea în vârstă, cu terțiu, pacienții ar fi mai puțin probabil să primească inhibitori ai ECA, p-blocante, antagoniști de aldosteron și dispozitive. Fonarow și colegii42 au raportat că într-un registru național mare de pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă, pacienții mai în vârstă de 75 de ani au fost mai puțin probabil să primească îngrijiri bazate pe linii directoare decât pacienții mai tineri. Forman și colegii săi43, raportând rezultatele unui registru național de îmbunătățire a calității, au descoperit că vârsta înaintată a fost asociată cu rate mai scăzute de terapie medicală. De exemplu, p-blocantele au fost prescrise la 90,9% dintre pacienții eligibili mai tineri de 65 de ani, dar doar la 82,7% dintre pacienții cu vârsta peste 85 de ani. Într-o analiză restrânsă

la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, un alt studiu nu a evidențiat gradiente semnificative în ceea ce privește vârsta în prescrierea inhibitorilor ECA.44

Dacă aceste diferențe legate de vârstă reprezintă o variație inacceptabilă în îngrijire rămâne oarecum deschisă interpretării. Eligibilitatea poate să nu fie echivalentă pentru pacienții mai în vârstă și mai tineri. Este posibil ca studiile care au demonstrat eficacitatea medicamentelor care reduc mortalitatea în insuficiența cardiacă să nu fi înrolat un număr suficient de subiecți vârstnici.45 Prezența contraindicațiilor poate varia în funcție de vârstă în moduri greu de măsurat. Criteriile de înscriere pentru studiile inhibitorilor ECA și antagoniștilor aldosteronului au inclus nivelul creatininei serice pentru a exclude pacienții cu boală renală semnificativă; totuși, această măsură reflectă funcția renală relativ slab la persoanele în vârstă. Preferințele pentru terapia de prelungire a vieții, un factor greu de dedus din revizuirea diagramelor, pot fi mai mici la vârstnici. Cu toate acestea, există documentație adecvată în literatura de specialitate conform căreia părtinirea în vârstă afectează luarea deciziilor medicale, iar clinicienii specializați în insuficiență cardiacă ar trebui să depună eforturi pentru a se asigura că terapia bazată pe ghiduri nu este refuzată pacienților mai în vârstă fără un motiv întemeiat.

Gen

În general, anchetatorii nu au reușit să demonstreze modele consistente de diferențe în funcție de sex în calitatea îngrijirii pentru insuficiența cardiacă, după ce au considerat o incidență mai scăzută a bolii cardiace ischemice și vârsta mai înaintată la femei.

În contextul unei evaluări a calității la nivel național a pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă, Fonarow și colegii42 nu au găsit diferențe între bărbați și femei în ceea ce privește probabilitatea de a primi terapie medicală bazată pe ghiduri. Surse de date similare41-46 au dezvăluit rezultate similare; majoritatea măsurilor, dar nu toate, nu au arătat diferențe de gen. O revizuire a studiilor care compară tratamentul pentru insuficiență cardiacă și infarctul miocardic acut în funcție de sex la pacienții cu Medicare47 a concluzionat că „în cadrul modelelor multivariate, diferențele de gen în tratament au fost mici și, în multe cazuri, nesemnificative. Aceste seturi naționale de date nu reușesc să dezvăluie o părtinire puternică de sex în tratamentul pacienților cu vârsta > 65 de ani.” Ratele de readmisie și mortalitatea nu au fost diferite în mod apreciabil în funcție de sex după ce au fost controlate alte caracteristici demografice și clinice.

Spre deosebire de constatările că nu există diferențe semnificative de gen în utilizarea medicamentelor în insuficiența cardiacă, pot exista diferențe semnificative în utilizarea dispozitivului. Utilizarea defibrilatoarelor implantabile și a ritmului de resincronizare biventriculară nu este un indicator formal de calitate, iar indicațiile s-au schimbat considerabil ca urmare a studiilor și modificărilor aduse regulilor de plată Medicare. Cu toate acestea, datele din registre48,49 și dintr-un eșantion național de date Medicare50 indică faptul că femeile sunt mai puțin probabil să primească defibrilatoare implantabile decât bărbații cu indicații comparabile.

Acest model este în concordanță cu constatările anterioare conform cărora femeile sunt mai puțin susceptibile de a fi supuse altor proceduri cardiace, cum ar fi cateterizarea.51 Dacă prejudecățile de gen joacă un rol în utilizarea procedurilor diferențiate rămâne oarecum incert, dar măsurarea calității în insuficiența cardiacă, atunci când este extinsă la utilizarea dispozitivului, ar trebui să includă eforturi pentru a asigura echitatea, atât în proces, cât și în rezultat,52-53 între sexe.

Rasa și Etnia

Investigarea posibilelor inechități în îngrijire după rasă și etnie este inevitabil complicată de efectele confuze ale statutului socioeconomic; persoanele minoritare din Statele Unite sunt mai predispuse să fie sărace și să nu aibă asigurare de sănătate. Rasa și etnia sunt atât de strâns legate de statutul socioeconomic încât, în scopul identificării disparităților, separarea lor nu este utilă. De asemenea, complică investigația și faptul că este necesară o ajustare robustă, deoarece profilul epidemiologic al insuficienței cardiace diferă între albi și afro-americani. Afro-americanii sunt mai predispuși să aibă o cauză hipertensivă și mai puțin probabil să aibă o cauză ischemică de insuficiență cardiacă54-56 (Tabelul 38-5). Ei au, de asemenea, rate de supraviețuire similare sau mai bune, în ciuda ratelor mai mari de readmisie.57-58 În general, pacienții afro-americani și pacienții albi au rate similare de îngrijire bazată pe ghiduri pentru insuficiența cardiacă. Îngrijirea pentru pacienții latino, de origine asiatică și nativii americani nu a fost bine caracterizată.

Într-un registru național de calitate a îngrijirii,54 afro-americanii erau puțin mai probabil să fie tratați cu inhibitori ai ECA. Descoperiri similare au fost observate în sondajele la nivel național realizate de Medicare57 și Departamentul pentru Afaceri Veteranilor58-60. Într-un studiu al aceleiași cohorte Medicare61, statutul socioeconomic mai scăzut (determinat din media pentru zona de rezidență a pacienților) nu a fost asociat cu probabilitatea de a primi terapie bazată pe ghid, dar a fost asociat cu o rată mai mare a mortalității1-year. Aceste studii, efectuate în medii în care accesul la îngrijire bazat pe statutul de asigurare nu este o problemă (Medicare și sistemul Afacerilor Veteranilor), sugerează că atunci când accesul la îngrijire este similar pe liniile rasiale, tratamentul medical pentru insuficiența cardiacă este echitabil.

Situația în ceea ce privește utilizarea defibrilatoarelor implantate este oarecum diferită: datele disponibile au demonstrat în mod constant că pacienții afro-americani sunt mai puțin probabili decât pacienții albi să primească defibrilatoare implantate.48-49-62-63 Aceste studii sunt îngreunate de faptul că registrele pacienților care primesc defibrilatoare și registrele pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă pot să nu reflecte cu acuratețe populația de pacienți cu implant eligibil cu defibrilare. Accesul poate fi diferit în funcție de geografie.64,65 Este tentant să atribuim diferențele rămase părtinirii și prejudecăților, dar nu s-au făcut măsurători directe ale părtinirii și prejudecăților.

Geografie

Relativ puțină atenție a fost acordată diferențelor potențiale în calitatea îngrijirii pentru insuficiența cardiacă în funcție de locație. Cercetătorii au căutat variații mici în suprafață66 și diferențe rural-urban.

Folosind datele de revizuire a diagramelor dintr-un eșantion de peste 30.000 de descărcari de insuficiență cardiacă Medicare, Havranek și colegii de muncă29 au evaluat variația în 306 regiuni de trimitere a spitalelor din Statele Unite. A fost folosită o tehnică de netezire

566 pentru variație aleatorie. Ratele de documentare a fracției de ejecție a ventriculului stâng au variat de la 30,1% la 67,2%, iar ratele I de prescripție de inhibitori ai ECA au variat de la 55,8% la 87,1% (Figura 38-3). Spitalele mici, rurale, fără facilități cardiace avansate, au avut tendința de a avea rate mai mici la indicatorii de calitate. Nawal Lutfiyya și asociații67 au examinat diferențele CH 38 în îngrijirea mai multor afecțiuni, inclusiv insuficiența cardiacă, oferite în spitalele rurale cu acces critic în comparație cu spitalele urbane de îngrijire acută. Spitalele cu acces critic sunt desemnate pentru rambursare diferențială de către CMS pe baza locației rurale la cel puțin 35 de mile de un alt spital, furnizarea de servicii de urgență 24 de ore din 24, durata medie de ședere scurtă și dimensiunea de cel mult 25 de paturi. Spitalele rurale au fost mai puțin probabil decât spitalele urbane să documenteze funcția ventriculară stângă la pacienții cu un diagnostic de insuficiență cardiacă (85,8% față de 63,3%), dar pentru pacienții cu disfuncție sistolică documentată, au fost la fel de probabil să prescrie inhibitori ACE. În ciuda acestor diferențe de proces, Ross și colegii68 au raportat nicio diferență în ratele de mortalitate ajustate la 30 de zile pentru insuficiență cardiacă pe întregul continuu de la spitalele rurale la cele urbane într-un eșantion la nivel național de înregistrări Medicare.

Aceste studii sugerează că diferențele regionale în ceea ce privește calitatea îngrijirii pentru insuficiența cardiacă pot fi legate de disponibilitatea limitată a serviciilor cardiace în zonele rurale și că variația generală este mai mică decât a fost documentată pentru alte îngrijiri medicale. Cu toate acestea, datele sunt limitate la populația Medicare și la o gamă restrânsă de indicatori de calitate.

Utilizări ale măsurilor de calitate

Îmbunătățirea continuă a calității

Măsurarea calității, de obicei sub formă de măsuri de proces, este o componentă necesară a îmbunătățirii continue a calității în cadrul organizațiilor (vezi Figura 38-1). Deși eforturile interne sunt în mod obișnuit direcționate către măsurile utilizate pentru a compara eficiența între organizații, organizațiile cu performanțe înalte pot înlocui aceste măsuri cu indicatori de calitate69 care nu sunt utilizați pentru compararea între organizații. Un exemplu ar putea fi o inițiativă de îmbunătățire a calității pentru a se asigura că toți

pacienții cu insuficiență cardiacă care sunt eligibili pentru un cardioverter-defibrilator implantabil, conform celor mai recente linii directoare, au primit o trimitere.

Raportare publică

Datele privind performanța furnizorilor au fost făcute publice de către organizațiile guvernamentale din cel puțin 1986, când predecesorul CMS, Health Care Financing Organization (HCFA), a publicat o listă de 269 de spitale ale căror rate de mortalitate în spitale ajustate în funcție de risc au fost suficient de mari pentru a fi considerate valori aberante. date71. Aceste date au acoperit o gamă largă de servicii și afecțiuni, inclusiv obstetrică, chirurgie cardiacă, infarct miocardic și fractură de șold. De atunci, tipul și volumul datelor privind performanța furnizorilor raportate de agențiile guvernamentale publicului a continuat să crească. În ciuda dificultăților tehnice de a produce măsurători valide, rezultatele îngrijirii sunt raportate din ce în ce mai mult. În acest sens, un grup operativ ACC/AHA72 a propus standarde pentru măsurile de rezultat destinate raportării publice, având în vedere potențialul ridicat de publicare a informațiilor înșelătoare (Caseta 38-1). Asemenea măsuri trebuie să fie definite în mod explicit, să fie construite în funcție de date fiabile și să țină cont de diferențele preexistente în ceea ce privește riscul pacienților la rezultatul în cauză. Raportarea măsurilor trebuie să țină cont de incertitudinea inerentă a modelelor statistice.

CMS a început să raporteze măsurile procesului pentru insuficiența cardiacă în 2004, ratele mortalității la 30 de zile în 200773 și ratele de readmisie la 30 de zile în 2009 pe site-ul său Hospital Compare.

CASETA 38-1 Atributele preferate ale modelelor utilizate pentru rezultatele raportate public

B

FIGURA 38-3 A, Variația ratelor de documentare a fracției de ejecție în funcție de regiunea de trimitere a spitalului. Umbrirea mai închisă indică rate mai mari. B, Variația ratelor prescripției de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) în funcție de regiunea de referință la spital. Umbrirea mai închisă indică rate mai mari. (Din Havranek EP, Wolfe P, Masoudi FA, et al. Caracteristicile furnizorului și spitalului asociate cu variația geografică în evaluarea și managementul pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă. Arch Intern Med 2004;164:1186-1191.)

Definirea clară și explicită a unui eșantion adecvat de pacient Coerența clinică a variabilelor modelului

Date suficient de calitative și oportune

Desemnarea unui timp de referință adecvat înainte de care sunt derivate covariabile și după care sunt măsurate rezultatele

Utilizarea unui rezultat adecvat și a unei perioade standardizate de evaluare a rezultatului

Aplicarea unei abordări analitice care ia în considerare organizarea pe mai multe niveluri a datelor

Dezvăluirea metodelor utilizate pentru a compara rezultatele, inclusiv dezvăluirea performanței metodologiei de ajustare a riscurilor în eșantioanele de derivare și validare

De la Krumholz HM, Brindis RG, Brush JE, Cohen DJ și colab. Standarde pentru modelele statistice utilizate pentru raportarea publică a rezultatelor sănătății: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii de la Grupul de scriere interdisciplinară de cercetare privind calitatea îngrijirii și rezultatele. Circulaţie. 2006; (24)113:456-462. © Asociația Americană a Inimii. Folosit cu permisiunea.

Date similare sunt raportate de JCAHO.73a Măsurile procesului acoperă cele patru măsuri de spitalizare discutate anterior: evaluarea funcției ventriculare stângi, utilizarea inhibitorilor ECA sau ARB, sfaturi de renunțare la fumat și instrucțiuni de externare. Măsurile de mortalitate și readmisie sunt raportate ca fiind raportate la mediile naționale cu estimări adecvate ale erorilor și sunt caracterizate în continuare ca fiind peste, sub sau nu diferite de medie. În practică, numărul spitalelor caracterizate ca având rate sub medie a fost destul de mic.

Efectul raportării publice este greu de evaluat. Scopul său este probabil să permită îngrijirii sănătății să semene mai mult cu o piață eficientă, consumatorii și cumpărătorii gravitând către furnizorii cu cele mai bune performanțe și departe de furnizorii cu performanțe slabe. Există unele dovezi că acest lucru are loc în ceea ce privește alegerea consumatorului privind planul de sănătate74-75, deși majoritatea informațiilor disponibile pentru aceștia se referă mai degrabă la calitatea serviciului decât la calitatea îngrijirii. În esență, nu există dovezi că alegerea spitalelor este afectată de disponibilitatea informațiilor privind calitatea îngrijirii, chiar și atunci când aceste informații se referă la opțiuni potențial acționabile, cum ar fi chirurgia arterelor coronare.71,74 Raportarea publică pare, totuși, să motiveze spitalele să inițieze eforturi de îmbunătățire a calității. cu un risc ridicat sau cu probabilitatea ca pacienții dezavantajați din punct de vedere socioeconomic, cu acces mai redus la informații, să nu aibă de ales decât furnizorii cu performanțe slabe. Nicio dată raportată nu a demonstrat că acesta este cazul. În cele din urmă, prin urmare, este dificil de argumentat că măsurile de calitate nu ar trebui să fie puse la dispoziția publicului. Cel mai important efect al raportării publice, deși nu este cuantificabil, poate fi schimbarea

atitudinilor fundamentale ale furnizorilor cu privire la responsabilitățile lor pentru transparență și responsabilitate.

Plătiți pentru performanță

Au existat eforturi în Statele Unite și în Regatul Unit pentru a îmbunătăți calitatea prin oferirea de stimulente financiare furnizorilor care obțin rezultate bune la măsurile de performanță. În Statele Unite ale Americii, sunt disponibile date de la Proiectul demonstrativ de stimulare a calității primului spital și de la Proiectul demonstrativ de practică în grupul de medici, realizat de CMS. Deși plata pentru performanță este utilizată de asigurătorii comerciali77 și Medicaid78, rezultatele acestor programe nu au fost raportate. În Regatul Unit, Serviciul Național de Sănătate a raportat rezultate din Cadrul de calitate și rezultate. Îngrijirea pentru insuficiența cardiacă a fost prezentată în toate aceste proiecte.

Proiectul demonstrativ de stimulare a calității Spitalului Premier a fost inițiat de CMS în octombrie 2003. Participanții au făcut parte din rețeaua națională Premier de spitale non-profit; din iulie 2009, participau 227 de spitale. Spitalele care au obținut scorul în decilul superior la măsurile compozite de calitate pentru infarctul miocardic acut, insuficiența cardiacă, bypass-ul coronarian, pneumonia și protecția totală de șold sau genunchi au primit un bonus de 2% suplimentar din plata lor legată de grupul de diagnostic; cei din decilul doi au primit un bonus de 1%. În al treilea an, s-au instituit scăderi comparabile ale plăților pentru ultimele două decile. Un raport al rezultatului inițial al proiectului79 a demonstrat o îmbunătățire generală a măsurilor compozite de calitate în spitalele participante, în comparație cu un grup similar de spitale neparticipante. Pentru insuficiența cardiacă, îngrijirea pe o măsură de îngrijire adecvată compozită care include evaluarea funcției ventriculare stângi, utilizarea inhibitorilor ECA, furnizarea de instrucțiuni de descărcare și evaluarea renunțării la fumat sa îmbunătățit de la 76,1% la 84,0% în spitalele de control și de la 76,1% la 88,3% în spitalele care primesc stimulente financiare. Proiectul inițial de 3 ani a fost prelungit cu încă 3 ani, până la sfârșitul lunii septembrie 2009. În timpul fazei de extindere, ratele de mortalitate și readmisie ajustate în funcție de risc au fost adăugate la lista măsurilor de calitate. Rezultatele pentru perioada de prelungire nu sunt încă disponibile, deși s-a raportat că tendințele din primii 3 ani au continuat până la sfârșitul celui de-al patrulea an80. Cu toate acestea, evaluările programului independente de CMS au dat rezultate contrastante. Ryan81 a folosit modelarea econometrică a ratelor de mortalitate ajustate în funcție de risc pe 30 de zile din cauza insuficienței cardiace, precum și a pneumoniei, infarctului miocardic acut și intervenției chirurgicale pe artere coronare și nu a putut găsi niciun beneficiu asociat cu programul. Un alt studiu al infarctului miocardic acut singur nu a demonstrat nici un efect asupra mortalității.82

Proiectul de demonstrare a practicii de grup de medici a avut o structură ușor diferită și s-a bazat nu numai pe măsuri de calitate, ci și pe economii de costuri.83 Pentru proiect au fost alese zece cabinete de grup mari, diverse din punct de vedere geografic. Dacă un grup a demonstrat economii pentru Medicare în populațiile de pacienți vizate, a devenit eligibil pentru un bonus anual de performanță finanțat din economiile respective. Valoarea bonusului s-a bazat pe performanțele privind măsurile de calitate pentru insuficiență

cardiacă, diabet, boli coronariene, hipertensiune arterială și screening pentru cancer. Deoarece acesta a fost un proiect bazat pe ambulatoriu, măsurile de insuficiență cardiacă au fost semnificativ mai cuprinzătoare decât cele utilizate anterior pentru comparații interorganizaționale, abordând utilizarea inhibitorilor ACE, p-blocantelor, warfarinei în prezența fibrilației atriale, evaluarea fracției de ejecție, educarea pacientului și monitorizarea greutății la momentul scrierii și a tensiunii arteriale. Programul de 3 ani a început în 2005, iar rezultatele finale nu sunt încă disponibile. S-a raportat că din cele 10 grupuri, 5 au câștigat bonusuri pentru primul an de program.83,84

Programul Cadru pentru Calitate și Rezultate din Regatul Unit nu a fost un proiect demonstrativ, ci mai degrabă o schimbare totală de deplină credință a structurii de rambursare pentru medicii din Anglia la una care include stimulente pentru performanța în îngrijirea clinică, organizarea practicii și experiența pacienților.85 Îngrijirea pentru insuficiența cardiacă nu a fost evaluată în acest cadru; discuția actuală se limitează la utilizarea sa în evaluarea generală a schemei de plată pentru performanță. Un studiu al performanței a 42 de practici de îngrijire primară înainte și după introducerea programului a evidențiat îmbunătățiri modeste ale calității.86 Autorii au concluzionat că „odată ce obiectivele au fost atinse, îmbunătățirea calității îngrijirii... a încetinit, iar calitatea îngrijirii a scăzut pentru două afecțiuni care nu au fost legate de stimulente”.

Cea mai mare parte a dovezilor sugerează că oferirea de stimulente financiare organizațiilor produce câștiguri modeste în calitate, care sunt limitate la îngrijirea controlată. Structurile de stimulare diferite de cele angajate până în prezent pot produce rezultate mai bune.87,88 Există, de asemenea, întrebări rămase cu privire la dacă astfel de programe vor exacerba inechitățile în îngrijire prin acordarea de stimulente furnizorilor care nu se îngrijesc de cei deserviți.89-91.

DIRECȚII VITORIALE

Alinierea stimulentelor financiare cu calitatea, adoptarea cu înțelepciune a tehnologiei informației și extinderea gamei de procese de îngrijire măsurate sunt toate necesare pentru ca calitatea îngrijirii pentru insuficiența cardiacă să se îmbunătățească în viitor. Cu toate acestea, astfel de schimbări ar trebui privite ca favorizante și nu vor fi suficiente pentru a atinge nivelul optim de îngrijire.

Acest capitol a început prin a observa că o mare parte din abordarea de măsurare și îmbunătățire a calității practicată în prezent în îngrijirea sănătății provine din gândirea dezvoltată în producție de Deming. Una dintre temele consistente din Deming's

CASETA 38-2 Cele 14 puncte ale lui Deming pentru transformare3

Creați constanță în scopul îmbunătățirii produsului și serviciului.

Adoptă noua filozofie.

Încetați dependența de inspecție pentru a obține calitatea.

Încheiați practica de a acorda afaceri pe baza etichetei de preț.

5. Îmbunătățiți constant și pentru totdeauna sistemul de producție și servicii.

6.Instituiți formare la locul de muncă.

/.Conducerea institutului. Scopul supravegherii ar trebui să fie de a ajuta oamenii să facă o treabă mai bună.

Alungă frica.

Înlătură barierele dintre departamente.

Eliminați sloganurile, îndemnurile și țintele pentru forța de muncă.

Eliminați standardele de lucru, obiectivele, numerele și obiectivele numerice. Conducerea înlocuitoare.

Îndepărtați barierele care le fură oamenilor dreptul la mândria de manopera.

Instituiți un program de educație și autoperfecționare.

Transformarea este treaba tuturor.

munca este că îmbunătățirea calității produselor unui sistem trebuie să rezulte din schimbarea fundamentală a atitudinilor și comportamentelor participanților la sistem. În cele 14 puncte3 (caseta 38-2), el a îndemnat managerii să înceteze dependența de inspecție și să elimine îndemnurile și țintele. Într-un fel, eforturile naționale actuale de îmbunătățire a calității prin raportarea și plata măsurilor de calitate sunt inspecția, îndemnul și obiectivele. Progresul către îmbunătățirea calității asistenței medicale necesită o schimbare fundamentală în atitudinile și comportamentele participanților la sistem, mai degrabă decât o examinare mai intensă.92 Lecțiile din domenii precum educația, psihologia organizațională și economia comportamentală sunt probabil utile în realizarea schimbării culturale necesare.93 Motivația pentru realizarea acestor schimbări trebuie să înceapă să vină din interiorul organizațiilor, mai degrabă decât să fie impusă din exterior.

Oferirea de îngrijiri de cea mai înaltă calitate posibilă este cea mai importantă valoare de bază a profesioniștilor din domeniul sănătății. Profesioniștii merită să lucreze într-un sistem care crește direct din această valoare, iar pacienții merită să fie tratați într-un astfel de sistem.

REFERINȚE

Codman, EA (1990). Produsul unui spital. 1914. Arch Pathol Lab Med, 114, 1106-1111.

Comitetul Institutului de Medicină pentru calitatea asistenței medicale din America. Trecerea prăpastiei calității: un nou sistem de sănătate pentru secolul 21. (2001). Washington, DC: National Academy Press.

Deming NOI. Out of the crisis, Cambridge, MA, 1982, Massachusetts Institute of Technology Center for Advanced Educational Services

Deming, WE (1994). Noua economie pentru industrie, guvern, educație (ed. 2). Cambridge MA: Massachusetts Institute of Technology Center for Advanced Educational Services.

Jencks, SF, Huff, ED și Cuerdon, T. (2003). Schimbarea calității îngrijirii oferite beneficiarilor Medicare, 1998-1999 până în 2000-2001. JAMA, 289, 305-312.

Masoudi, FA, Havranek, EP și Krumholz, HM (2002). Povara insuficienței cardiace congestive cronice la persoanele în vârstă: amploarea și implicațiile pentru politici și cercetare. Recenzii de insuficiență cardiacă, 7, 9-16.

Donabedian, A. (1966). Evaluarea calității îngrijirilor medicale. Millbank Mem Fund Q, 44, 166-206.

Donabedian, A. (1978). Calitatea îngrijirilor medicale. Science, 200, 856-864.

Normand, ST și Zou, KH (2002). Considerații privind dimensiunea eșantionului în studiile observaționale privind calitatea asistenței medicale. Stat Med, 21, 331-345.

Krumholz, HM, Wang, Y., Mattera, JA, et al. (2006). Un model de reclamații administrative adecvat pentru profilarea performanței spitalului pe baza ratelor de mortalitate pe 30 de zile în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. Circulație, 113, 1693-1701.

Keenan, PS, Normand, ST, Lin, Z., și colab. (2008). O măsură de reclamații administrative adecvată pentru profilarea performanței spitalului pe baza ratelor de readmisie de 30 de zile pentru toate cauzele în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 1, 29-37.

Havranek, EP, Lowes, BL, Abraham, WT și colab. (1999). Utilitățile sunt măsuri valide ale calității vieții legate de sănătate la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 5, 85-91.

Stevenson, LW, Hellkamp, AS, Leier, CV și colab. (2008). Schimbarea preferințelor de supraviețuire după spitalizare cu insuficiență cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 52, 1702-1708.

Spertus, JA, Eagle, KA, Krumholz, HM, și colab. (2005). Metodologia ACC/AHA pentru selectarea și crearea măsurilor de performanță pentru cuantificarea calității îngrijirii cardiovasculare: un raport al Grupului de lucru ACC/AHA privind măsurile de performanță. J Am Coll Cardiol, 45, 1147-1156.

Hannan, EL, Siu, AL, Kumar, D., et al. (1995). Scăderea mortalității prin chirurgia de bypass coronarian în statul New York: rolul volumului chirurgului. JAMA, 273, 209213.

Tu, JV, Austin, P. și Chan, B. (2001). Relația dintre volumul anual de pacienți tratați de medic internat și mortalitatea după infarct miocardic acut. JAMA, 285, 3116-3122.

O'Neill, WW (2009). Un caz împotriva centrelor de intervenție coronariană percutanată cu volum redus [Comentariu]. Circulation, 120, 546-548.

Jha, AK, Orav, EJ, Ridgway, AB și colab. (2008). Programul Leapfrog ajută la identificarea spitalelor de înaltă calitate? Jt Comm J Qual Patient Saf, 34, 318-325.

Havranek, EP, Krumholz, HM, Dudley, RA, et al. (2003). Alinierea calității și a plății pentru îngrijirea insuficienței cardiace: definirea provocărilor. J Card Fail, 9, 251-254.

Kerr, EA, Smith, DM, Hogan, MM, et al. (2002). Compararea surselor de date clinice automatizate, a fișelor medicale și hibride pentru măsurile calității diabetului. Jt Comm J Qual Improv, 28, 555-565.

Baker, DW, Persell, SD, Thompson, JA, și colab. (2007). Revizuirea automată a dosarelor de sănătate electronice pentru a evalua calitatea îngrijirii pentru pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă. Ann Intern Med, 146, 270-277.

Chaudhry, B., Wang, J., Wu, S., şi colab. (2006). Revizuirea sistematică: impactul tehnologiei informației în sănătate asupra calității, eficienței și costurilor asistenței medicale. Ann Intern Med, 144, 742-752.

Agenția pentru Cercetare și Calitate în Sănătate. Costurile tehnologiei informației în sănătate și

*Proiectul bazei de date pentru beneficii (baza de date online): http://healthit.ahrq.gov/portal/server.pt?open=514&objID=5562&mode=2&holderDisplayURL=http://prodportallb.ahrq.gov:7087/publishedcontent/publish/communities/a_e/funded_healthit_projects_*

beneficii/home.html. Accesat la 22 ianuarie 2010.

Perlini, S., Piepoli, M., Marti, G., et al. (1990). Tratamentul insuficienței cardiace cronice: un consilier expert de sistem pentru medicii generaliști. Acta Cardiol, 45, 365-378.

Bonow, RO, Masoudi, FA, Rumsfeld, JS, et al. (2008). Clasificarea ACC/AHA a parametrilor de îngrijire: măsuri de performanță și măsurători de calitate: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force privind măsurile de performanță. J Am Coll Cardiol, 52, 2113-2117.

Konstam, M., Dracup, K., Baker, D., et al. (iunie 1994). Insuficiență cardiacă: evaluarea și îngrijirea pacienților cu disfuncție sistolică ventriculară stângă. Ghidul de practică clinică nr. 11 (Publicația AHCPR Nr. 94-0612). Rockville MD: Agenția pentru Politici și Cercetare în domeniul Sănătății, Serviciul de Sănătate Publică, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009) scriind în numele Actualizării Ghidului din 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice în Comitetul de

scriere pentru adulți. Actualizare axată pe 2009: Ghidurile ACCF/AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 53, 1343-1382.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare axată pe 2009 încorporată în ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și gestionarea insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol, 53, e1-e90.

28a. Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA: Găsiți și comparați spitale (pagina web a guvernului): http://www.hospitalcompare.hhs.gov. Accesat 24 ianuarie 2010.

Havranek, EP, Wolfe, P., Masoudi, FA, et al. (2004). Caracteristicile furnizorului și spitalului asociate cu variația geografică în evaluarea și managementul pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă. Arch Intern Med, 164, 1186-1191.

Vogeli, C., Kang, R., Landrum, MB, et al. (2009). Calitatea îngrijirii acordate pacienților individuali în spitalele din SUA: rezultate dintr-o analiză a datelor Alianței pentru calitatea spitalelor naționale. Med Care, 47, 591-599.

Bonow, RO (2008). Măsurarea calității în insuficiența cardiacă: avem valorile? Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 1, 9-11.

Fonarow, GC și Peterson, ED (2009). Măsuri și rezultate ale performanței insuficienței cardiace: câștiguri reale sau iluzorii. JAMA, 302, 792-794.

Werner, RM și Bradlow, ET (2006). Relația dintre spitalul Medicare compara măsurile de performanță și ratele de mortalitate. JAMA, 296, 2694-2702.

Fonarow, GC, Abraham, WT și Albert, NM (2007) pentru anchetatorii și spitalele OPTIMIZE-HF. Asocierea dintre măsurile de performanță și rezultatele clinice pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. JAMA, 297, 61-70.

Mehta, RH, Peterson, ED și Califf, RM (2007). Măsurile de performanță au un efect major asupra rezultatelor cardiovasculare: o revizuire. Am J Med, 120, 398-402.

Curtis, LH, Greiner, MA, Hammill, BG și colab. (2008). Rezultatele precoce și pe termen lung ale insuficienței cardiace la persoanele în vârstă, 2001-2005. Arch Intern Med, 168, 2481-2488.

Departamentul Afacerilor Veteranilor din SUA. Inițiativa de cercetare pentru îmbunătățirea calității insuficienței cardiace cronice (CHF) (site web): http://www.queri.research.va.gov/chf/default.cfm. Accesat la 22 ianuarie 2010.

Havranek, EP, Ware, MG și Lowes, BL (1999). Prevalența depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am J Cardiol, 84, 348-350.

Gottlieb, SS, Khatta, M., Friedman, E., et al. (2004). Influența vârstei, sexului și rasei asupra prevalenței depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 43, 1542-1549.

Rathore, SS și Krumholz, HM (2004). Diferențe, disparități și părtiniri: clarificarea variațiilor rasiale în utilizarea asistenței medicale. Ann Intern Med, 141, 635-638.

Yancy, CW, Fonarow, GC, Albert, NM, și colab. (2009). Influența vârstei și sexului pacientului asupra acordării îngrijirii insuficienței cardiace recomandate de ghid în cadrul practicii de cardiologie în ambulatoriu: constatări din IMPROVE HF. Am Heart J, 157, 754-762.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2009) pentru anchetatorii OPTIMIZE-HF și Hospitalset al. Diferențele legate de vârstă și de gen în ceea ce privește calitatea îngrijirii și rezultatele pacienților internați cu insuficiență cardiacă (din OPTIMIZE-HF). Am J Cardiol, 104, 107-115.

Forman, DE, Cannon, CP, Hernandez, AF, et al. (2009). pentru Comitetul de conducere Get With the Guidelines și pentru spitale. Influența vârstei asupra managementului insuficienței cardiace: constatări de la Get With the Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF). Am Heart J, 157, 1010-1017.

Masoudi, FA, Rathore, SR, Wang, YF, et al. (2004). Modele naționale de utilizare și eficacitate a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții în vârstă cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng. Circulation, 110, 724-731.

Masoudi, FA, Havranek, EP, Wolfe, P., et al. (2003). Majoritatea persoanelor vârstnice internate nu îndeplinesc criteriile de înscriere pentru studiile clinice în insuficiență cardiacă. Am Heart J, 146, 250-257.

Rathore, SS, Foody, JM, Wang, Y., și colab. (2005). Sexul, calitatea îngrijirii și rezultatele pacienților vârstnici internați cu insuficiență cardiacă: constatări din Proiectul național pentru insuficiență cardiacă. Am Heart J, 149, 121-128.

Gold, LD și Krumholz, HM (2006). Diferențele de gen în tratamentul insuficienței cardiace și infarctului miocardic acut: o chestiune de calitate sau epidemiologie? Cardiol Rev, 14, 180-186.

Hernandez, AF, Fonarow, GC, Liang, L., et al. (2007). Diferențele de sex și rasă în utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile în rândul pacienților internați cu insuficiență cardiacă. JAMA, 298, 1525-1532.

El-Chami, MF, Hanna, IR, Bush, H., și colab. (2007). Impactul rasei și sexului asupra implantărilor de dispozitive cardiace. Ritmul inimii, 4, 1420-1426.

Curtis, LH, Al-Khatib, SM, Shea, AM și colab. (2007). Diferențele de sex în utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile pentru prevenirea primară și secundară a morții subite cardiace. JAMA, 298, 1517-1524.

Redberg, RF (2005). Sex, rasă și îngrijire cardiacă: de ce diferențele? J Am Coll Cardiol, 46, 1852-1854.

Redberg, RF (2007). Disparități în utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile: trecerea dincolo de măsurile de proces la datele rezultatelor. JAMA, 298, 1564-1566.

Peterson, PN, Daugherty, SL, Wang, Y., și colab. (2009). Diferențele de gen în evenimentele adverse legate de procedură la pacienții cărora li se administrează terapie cu defibrilator cardioverter implantabil. Circulation, 119, 1078-1084.

Yancy, CW, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2008). Calitatea îngrijirii și rezultatele pentru afro-americanii spitalizați cu insuficiență cardiacă: constatări din registrul OPTIMIZE-HF (Program organizat pentru inițierea tratamentului de salvare a vieții la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă). J Am Coll Cardiol, 51, 1675-1684.

Yancy, CW, Fowler, MB, Colucci, WS și colab. (2001). pentru Carvedilol Heart Failure Study Group din SUA. Rasa și răspunsul la blocarea adrenergică cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. N Engl J Med, 344, 1358-1365.

Exner, DV, Dries, DL, Domanski, MJ, et al. (2001). Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparație cu pacienții albi cu disfuncție ventriculară stângă. N Engl J Med, 344, 1351-1357.

Rathore, SS, Foody, JM, Wang, Y., și colab. (2003). Rasa, calitatea îngrijirii și rezultatele pacienților vârstnici internați cu insuficiență cardiacă. JAMA, 289, 2517-2524.

Deswal, A., Petersen, NJ, Souchek, J., și colab. (2004). Impactul rasei asupra utilizării asistenței medicale și a rezultatelor la veteranii cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 43, 778-784.

Deswal, A., Petersen, NJ, Urbauer, DL, et al. (2006). Variațiile rasiale ale calității îngrijirii și ale rezultatelor într-o cohortă de insuficiență cardiacă ambulatorie. Am Heart J, 152, 348-354.

Gordon, HS, Johnson, ML și Ashton, CM (2002). Procesul de îngrijire la beneficiarii hispanici, negri și albi VA. Med Care, 40, 824-833.

Rathore, SS, Masoudi, FA, Wang, Y., et al. (2006). Statutul socio-economic, tratamentul și rezultatele în rândul pacienților vârstnici internați cu insuficiență cardiacă: constatări din Proiectul național pentru insuficiență cardiacă. Am Heart J, 152, 371-378.

Thomas, KL, Al-Khatib, SM, Kelsey, RC, 2nd, și colab. (2007). Disparitate rasială în utilizarea defibrilatoarelor implantabile-cardioverter în rândul pacienților cu infarct miocardic anterior și o fracție de ejecție <35%. Am J Cardiol, 100, 924-929.

Farmer, SA, Kirkpatrick, JN, Heidenreich, PA, et al. (2009). Diferențele etnice și rasiale în terapia de resincronizare cardiacă. Ritmul inimii, 6, 325-331.

Hasnain-Wynia, R., Baker, DW, Nerenz, D., et al. (2007). Disparitățile în îngrijirea sănătății sunt determinate de locul în care pacienții minoritari caută îngrijire: examinarea măsurilor de alianță pentru calitatea spitalelor. Arch Intern Med, 167, 1233-1239.

Jha, AK, Orav, EJ, Li, Z., și colab. (2007). Concentrarea și calitatea spitalelor care îngrijesc pacienții vârstnici de culoare. Arch Intern Med, 167, 1177-1182.

Wennberg, JE și Cooper, MM (eds.). (1999). Calitatea îngrijirii medicale în Statele Unite: un raport privind programul Medicare, Atlasul Dartmouth de îngrijire a sănătății 1999. Chicago: American Health Association Press.

Nawal Lutfiyya, M., Bhat, DK, Gandhi, SR, și colab. (2007). O comparație a indicatorilor de calitate a îngrijirii în spitalele urbane de îngrijire acută și spitalele rurale cu acces critic din Statele Unite. Int J Qual Health Care, 19, 141-149.

Ross, JS, Normand, SL, Wang, Y., și colab. (2008). Depărtarea spitalelor și mortalitatea de treizeci de zile 569 din trei afecțiuni grave. Health Aff (Millwood), 27, 1707-1717.

Bonow, RO, Bennett, S., Casey, DE, et al. (2005). Măsuri de performanță clinică ACC/AHA pentru adulții cu insuficiență cardiacă cronică: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force privind măsurile de performanță. J Am Coll I Cardiol, 46, 1144-1178.

Vladeck, BC, Goodwin, EJ, Myers, LP, et al. (1988). Consumatorii și utilizarea spitalelor: „lista morților” HCFA. Health Aff (Millwood), 7, 122-125.

Marshall, MN, Shekelle, PG, Leatherman, S., și colab. (2000). Lansarea publică a 38 de date de performanță: ce ne așteptăm să câștigăm? O revizuire a dovezilor. JAMA, 283, 1866-1874.

Krumholz, HM, Brindis, RG, Brush, JE, et al. (2006). Standarde pentru modelele statistice utilizate pentru raportarea publică a rezultatelor sănătății: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii de la Grupul de scriere interdisciplinară privind calitatea îngrijirii și rezultatele cercetării: cosponsorizat de Consiliul pentru Epidemiologie și Prevenire și Consiliul pentru accident vascular cerebral. Aprobat de Fundația Colegiului American de Cardiologie. Circulation, 113, 456-462.

Krumholz, HM și Normand, ST (2008). Raportarea publică a mortalității la 30 de zile pentru pacienții internați cu infarct miocardic acut și insuficiență cardiacă. Tiraj, 118, 1394-1397.

73a. Comisia mixtă. Găsiți o organizație de îngrijire a sănătății (site web): http://www.qualitycheck.org. Accesat la 25 ianuarie 2010.

Fung, CH, Lim, YW, Mattke, S., şi colab. (2008). Revizuire sistematică: dovezi că publicarea datelor privind performanța îngrijirii pacienților îmbunătățește calitatea îngrijirii. Ann Intern Med, 148, 111-123.

Faber, M., Bosch, M., Wollersheim, H., și colab. (2009). Raportarea publică în domeniul sănătății: cum folosesc consumatorii informațiile despre calitatea îngrijirii? O revizuire sistematică. Med Care, 47, 1-8.

Werner, RM și Asch, DA (2005). Consecințele nedorite ale raportării publice a informațiilor de calitate. JAMA, 293, 1239-1244.

Rosenthal, MB, Landon, BE, Normand, ST și colab. (2006). Plătiți pentru performanță în HMO comerciale. N Engl J Med, 355, 18951902.

Kuhmerker, K. şi Hartman, T. (2007). Plata pentru performanță în programele de stat Medicaid: un sondaj al directorilor și programelor de stat Medicaid. New York: Fondul Commonwealth.

Lindenauer, PK, Remus, D., Roman, S., et al. (2007). Raportarea publică și plata pentru performanța în îmbunătățirea calității spitalelor. N Engl J Med, 356, 486-496.

Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Centrele pentru Servicii Medicare și Medicaid. Demonstrație de stimulare a calității primului spital (site web): http://www.cm s.hhs.gov/HospitalQualityInits/35_hospitalpremier.asp. Accesat la 22 ianuarie 2010.

Ryan, AM (2009). Efectele demonstrației de stimulare a calității primului spital asupra mortalității și costurilor pacienților din Medicare. Health Serv Res, 44, 821-842.

Glickman, SW, Ou, FS, DeLong, ER și colab. (2007). Plătiți pentru performanță, calitatea îngrijirii și rezultatele în infarctul miocardic acut. JAMA, 297, 2373-2380.

Leavitt MO. Raport către Congres: Raportul de evaluare a proiectului de demonstrație a practicii de grup de medici (raport online): http://www.cms.hhs.gov/DemoProjectsEvalRpts/do wnloads/PGP_Final_Congress.pdf. Accesat la 22 ianuarie 2010

Biroul de responsabilitate guvernamentală din SUA. Raport către Comitetele Congresului: Programele de coordonare a asistenței medicale de plată ale medicului Medicare utilizate în demonstrații arată promițătoare, dar utilizarea mai largă a abordării de plată poate fi limitată (Raport nr. GAO-08-65, februarie 2008): http://www.gao.gov/new.items/d0865.pdf. Accesat la 22 ianuarie 2010.

Roland, M. (2004). Legătura dintre salariile medicilor și calitatea îngrijirii — un experiment major în Regatul Unit. N Engl J Med, 351, 1448-1454.

Campbell, SM, Reeves, D., Kontopantelis, E., et al. (2009). Efectele plății pentru performanță asupra calității asistenței medicale primare în Anglia. N Engl J Med, 361, 368-378.

Fisher, ES (2006). Plata pentru performanță — riscuri și recomandări. N Engl J Med, 355, 1845-1847.

Glickman, SW, Boulding, W., Roos, JM și colab. (2009). Metode alternative de notare a plății pentru performanță: implicații pentru îmbunătățirea calității și rezultatele pacientului. Med Care, 47, 1062-1068.

Werner, RM, Goldman, LE și Dudley, RA (2008). Comparația schimbărilor în calitatea îngrijirii între spitalele cu plasă de siguranță și cele fără plasă de siguranță. JAMA, 299, 2180-2187.

Karve, AM, Ou, FS, Lytle, BL și colab. (2008). Consecințe financiare potențiale neintenționate ale plății pentru performanță asupra calității îngrijirii pentru pacienții din minorități. Am Heart J, 155, 571-576.

Casalino, LP, Elster, A., Eisenberg, A., et al. (2007). Plata pentru performanță și raportarea calității vor afecta disparitățile de îngrijire a sănătății? Health Aff (Millwood), 26, w405-w414.

Werner, RM și McNutt, R. (2009). O nouă strategie de îmbunătățire a calității: acțiunile recompensate mai degrabă decât măsurile. JAMA, 301, 1375-1377.

Frolich, A., Talavera, JA, Broadhead, P., et al. (2007). Un model comportamental al răspunsurilor clinicienilor la stimulentele pentru îmbunătățirea calității. Politica de sănătate, 80, 179-193.

CAPITOLUL 39

Proiectarea studiilor clinice în insuficiența cardiacă

G. Michael Felker și John R. Teerlink

Din 1980, a avut loc o schimbare dramatică și remarcabilă în natura și utilizarea dovezilor științifice pentru practica clinică a medicinei. Ceea ce a avut loc este o tranziție de la o paradigmă în care practica clinică a fost ghidată în primul rând de experiența clinică

individuală sau de inferența din datele fiziologice la o paradigmă axată pe evaluarea riguroasă a terapiilor pe baza unor studii clinice randomizate, controlate (RCT). Această eră a medicinei bazate pe dovezi, deși acum paradigma dominantă în educația și practica medicală, este un fenomen relativ recent; sintagma „medicina bazată pe dovezi" a apărut pentru prima dată în literatura de specialitate în 1992.1 Esențial pentru dezvoltarea medicinei bazate pe dovezi este un consens larg conform căruia RCT-urile reprezintă cea mai solidă formă de dovezi pe care să se bazeze practica clinică.2 Utilizarea pe scară largă a RCT-urilor în evaluarea noilor terapii pentru bolile a coincis cu progresele marcate în domeniul cardiovascular general și al terapiei cardiovasculare în special în insuficiența cardiacă. În ciuda acestor progrese, majoritatea ghidurilor de practică clinică rămân bazate pe niveluri mai puțin robuste de dovezi (cum ar fi opinia experților).3 O discuție cuprinzătoare a tuturor problemelor implicate în proiectarea și desfășurarea RCT depășește domeniul de aplicare a unui singur capitol de carte, iar acest capitol nu este o încercare de a reproduce manualele de studii clinice disponibile pe scară largă. să înțeleagă și să interpreteze mai bine rezultatele acestor elemente fundamentale ale dovezilor clinice. O atenție deosebită este acordată noilor dezvoltări în proiectarea și desfășurarea studiilor, precum și aspectelor unice ale studiilor clinice în setari clinice specifice, inclusiv insuficiența cardiacă acută (AHF), intervențiile chirurgicale și bazate pe dispozitive și studiile de dispozitive de monitorizare a insuficienței cardiace.

bazat pe o bază de investigații științifice de bază, studii observaționale și experiență clinică. Celelalte tipuri de investigații sunt diferite de RCT prin faptul că RCT implică randomizare (alocarea aleatorie a subiecților de studiu la un anumit tratament sau expunere), utilizarea unui grup de control paralel (subiecți care sunt tratați și evaluați identic, cu excepția faptului că nu i se acordă intervenția care urmează să fie studiată), stabilirea uniformă a obiectivelor prespecificate și estimarea statistică robustă a efectului amplitudinii și validității tratamentului observat. Fiecare dintre aceste „blocuri" fundamentale ale RCT modern este descrisă după cum urmează, cu accent pe studiile mari, multicentrice, de fază III, care oferă dovezi clare ale eficacității și conduc la aprobarea noilor terapii. Provocările legate de proiectarea studiilor pentru studiile anterioare sunt discutate într-o secțiune ulterioară.

COMPONENTE FUNDAMENTALE ALE ÎNCERCĂRILOR CONTROLATE ALEATORIZATE

Domeniul medicinei cardiovasculare a deschis calea în dezvoltarea de dovezi clinice de înaltă calitate, în primul rând pe baza unor RCT-uri multicentre proiectate robust. Această rigoare în cercetarea clinică în domeniul cardiovascular a fost facilitată de prevalența ridicată a bolii, care permite înrolarea unui număr mare de pacienți, și ratele ridicate de evenimente în aceste populații, ceea ce crește fezabilitatea efectuării unor studii cu putere adecvată. Marile studii multicentre sunt

Ipoteza și proiectarea studiului

Ca și în cazul oricărui experiment, generarea ipotezei care trebuie testată este primul pas în proiectarea unui studiu clinic, iar o ipoteză dezvoltată corespunzător oferă îndrumări

semnificative în celelalte aspecte ale designului studiului. Deși RCT-urile mari, multicentrice pot conține mai multe subgrupuri planificate, obiective secundare și studii auxiliare, ipoteza primară a unui RCT ar trebui formulată clar și succint. Ipotezele pentru RCT sunt în două mari categorii: modele de superioritate și modele de non-inferioritate. În studiile de superioritate, ipoteza principală este afirmația că rezultatul de interes la pacienții repartizați aleatoriu la intervenția de studiu va fi superior rezultatului din grupul de control. Din punct de vedere statistic tehnic, „demonstrarea” ipotezei studiului implică de fapt respingerea afirmației contrare (adică, ipoteza nulă) că nu există nicio diferență în rezultatul de interes între beneficiarii intervenției și grupul de control, în cadrul unei certitudini statistice prespecificate (de obicei 95%, sau $P < 0,05$). Este important faptul că eșecul de a demonstra o diferență semnificativă statistic între grupurile de intervenție și de control nu este același lucru cu demonstrarea că nu există nicio diferență între cele două tratamente: „lipsa dovezilor unei diferențe” nu este același lucru cu „dovada unei lipse de diferență.”6

Noile terapii pot fi mai ușor de administrat, pot fi mai bine tolerate, pot avea a

profil de siguranță mai bun sau poate fi mai puțin costisitor, dar nu toate aceste aspecte pot fi luate în considerare în obiectivul principal de eficacitate al unui design tradițional de superioritate. Dacă un nou tratament dă rezultate echivalente cu cele ale terapiei standard este, prin urmare, adesea o întrebare clinică importantă și are implicații importante atât pentru ipoteză, cât și pentru studiul general. În proiectarea studiilor de non-inferioritate sau de echivalență, ipoteza și tehnicile statistice trebuie să fie încadrate în moduri specifice

care sunt adesea subapreciate. astfel, ele sunt uneori denumite studii de control activ. O condiție prealabilă esențială a unui studiu de control activ este ca terapia de control să fi fost deja suficient de demonstrată pentru a produce rezultate mai bune decât placebo. Această problemă este deosebit de relevantă pentru agențiile de reglementare care evaluează studiile pentru o potențială aprobare a medicamentelor și au fost elaborate linii directoare specifice pentru selectarea comparatorului activ. în studiile de echivalență este că controlul este superior terapiei investigaționale cu o marjă importantă clinic (A). Dacă acea ipoteză nulă este respinsă, atunci se poate pretinde că cele două terapii sunt cel puțin echivalente. Utilizarea intervalelor de încredere în evaluarea efectului tratamentului poate fi un ajutor semnificativ în interpretarea studiilor de echivalență, așa cum se arată în Figura 39-1.10 Atât designul de non-inferioritate, cât și A trebuie prespecificați și justificați din motive clinice și statistice. Deși necesitatea unor abordări statistice prespecificate pentru modelele de non-inferioritate a fost din ce în ce mai recunoscută, raportarea și interpretarea corectă a modelelor de non-inferioritate continuă să fie problematică.

În legătură cu designul general al studiului (superioritate vs. non-inferioritate), intervenția terapeutică testată trebuie definită cu atenție. În cea mai simplă formă de RCT, o singură intervenție este comparată cu o condiție de control placebo într-un design tradițional de grup paralel. Cu toate acestea, pe măsură ce studiile au devenit mai mari și mai costisitoare și pe măsură ce regimurile terapeutice au devenit din ce în ce mai complexe, proiectele în care pot fi testate mai multe ipoteze au devenit mai comune. În proiectele factoriale, subiecții sunt repartizați aleatoriu în grupuri combinatorii multiple, echilibrate. Un aspect atractiv al proiectelor factoriale este capacitatea de a aborda simultan două întrebări clinice în aceeași populație de pacienți, fără a sacrifica puterea statistică pentru oricare dintre întrebări. În realitate, păstrarea puterii statistice în proiectele de studii factoriale depinde dacă există o interacțiune între cele două tratamente, care poate fi independentă (adică, fără interacțiune), aditivă sau subaditivă. Deși modelele factoriale pot crește substanțial eficiența în studiile clinice, ele trebuie interpretate cu atenție, în special în ceea ce privește interacțiunile dintre cele două tratamente.13 Datorită mărimii, complexității și costurilor tot mai mari ale RCT-urilor multicentre internaționale, modelele factoriale au devenit din ce în ce mai frecvente în studiile cardiovasculare.14

Un alt design de studiu care este adesea luat în considerare este un design încrucișat, în care fiecare pacient servește drept control propriu. În forma sa cea mai simplă, un design încrucișat implică repartizarea aleatorie a pacienților la grupul de intervenție sau de control și apoi schimbarea tratamentelor (modificări de intervenție la control și invers) după o perioadă desemnată. Proiectele încrucișate pot permite dimensiuni mai mici ale eșantionului din cauza variabilității limitate (deoarece fiecare pacient este propriul său control, prin definiție grupul de intervenție și grupul de control sunt identice, cu excepția intervenției). Pentru ca modelele de crossover să fie valide, nu trebuie să existe efect de transfer: adică efectul intervenției trebuie să fie același, indiferent dacă pacienții îl primesc primul sau al doilea. Din aceste motive, modelele încrucișate sunt de obicei mai potrivite pentru studiile de fază incipientă axate pe obiective surogat15 decât pentru condițiile vindecabile.

572 (odată ce o boală este vindecată, subiectul nu poate reveni la starea de boală) sau studii de rezultat (odată ce apare un eveniment, pacientul nu pot reveni la o stare fără evenimente.)

Populația de pacienți

CH 39 Pacienții selectați pentru un RCT trebuie considerați că au o posibilitate rezonabilă de a beneficia de terapie conform datelor preclinice, studii observaționale, studii de fază anterioare sau o combinație a acestora. Pentru a justifica din punct de vedere etic repartizarea aleatorie a subiecților umani între două terapii, ar trebui să existe o incertitudine clinică reală cu privire la tratamentul care este preferabil într-o anumită populație de pacienți. În selectarea populației de pacienți în care să testeze ipoteza studiului, cercetătorii echilibrează o varietate de considerente potențial conflictuale, inclusiv efectul terapeutic anticipat, ratele evenimentelor, profilurile de siguranță, ratele de înscriere și generalizarea. Populația de pacienți pentru un anumit studiu este definită de criteriile de includere și excludere, care definesc ce tipuri de pacienți pot și nu pot fi înrolați într-un anumit studiu. Criteriile de includere sunt adesea concepute pentru a selecta pacienții cu markeri fiziopatologici specifici care sugerează potențialul de a beneficia de presupusul mecanism de acțiune al terapiei care urmează să fie testată. În studiile cu insuficiență cardiacă, astfel de markeri ai răspunsului potențial se pot baza pe structura și funcția ventriculară (de exemplu, fracția de ejecție, dimensiunile ventriculare), severitatea simptomelor (de exemplu, clasa New York Heart Association [NYHA]), simptome specifice (de exemplu, edem) sau alți markeri ai bolii (de exemplu, niveluri crescute de peptidă natriuretică de tip B [BNP]). Dacă o intervenție nu este de așteptat să fie eficientă sau ar putea duce la riscuri inacceptabile la anumiți subiecți, criteriile de excludere ar asigura că nu este studiată la acești pacienți.

În plus față de posibilitatea subiecților de a răspunde la terapia dată, populația de pacienți ar trebui să prezinte un risc semnificativ pentru obiectivul principal, în special atunci când obiectivul principal este un eveniment cum ar fi decesul sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă. Selectarea pacienților cu rate ridicate de evenimente permite dimensiuni relativ mai mici ale eșantionului (și studii mai economice pentru același efect de tratament). În studiile cu insuficiență cardiacă, astfel de criterii de includere sunt de obicei concepute pentru a selecta populații cu rate ridicate de evenimente și includ de obicei fracția de ejecție, capacitatea funcțională, clasa NYHA, spitalizările anterioare sau nivelurile crescute ale neurohormonului. Cu toate acestea, nu numai că este de dorit să se selecteze o populație cu o rată mare de evenimente, ci și acești pacienți ar trebui să aibă o rată mare de evenimente specifice bolii. De exemplu, pacienții cu cancer avansat au o rată de mortalitate ridicată, dar este puțin probabil ca o terapie cu insuficiență cardiacă la astfel de pacienți să aibă un efect semnificativ asupra ratelor de deces. În consecință, criteriile de excludere sunt de obicei alese pentru a exclude pacienții cu afecțiuni comorbide sau caracteristici care i-ar expune unui risc semnificativ de apariție a unui eveniment cauzat de alte motive decât insuficiența cardiacă sau care ar confunda interpretarea obiectivului.

O problemă majoră în selecția criteriilor de includere și excludere pentru RCT este echilibrul între limitarea variabilității (prin studierea unei populații mai omogene) și maximizarea generalizării (prin studierea unei populații cât mai eterogene posibil). Studierea populațiilor mai omogene limitează varianța de fond, ceea ce permite ca un proces să fie mai sensibil la dimensiuni mai mici ale efectului (adică, un raport „semnal-zgomot") crescut. Criteriile de excludere sunt adesea concepute pentru a limita această variație. De exemplu, pacienții cu cauze relativ rare de insuficiență cardiacă, cum ar fi miocardita, sunt excluși în mod obișnuit din majoritatea studiilor privind insuficiența cardiacă, deoarece istoria naturală diferită a unor astfel de tulburări crește varianța răspunsului posibil la tratament. În schimb, definirea prea restrânsă a populației poate avea implicații importante pentru înscrierea la studii, generalizarea și etichetarea terapiilor aprobate.

Implicații ale selecției pacienților: considerații privind înscrierea, generalizarea și etichetarea

Finalizarea rapidă a RCT reprezintă o preocupare semnificativă pentru pacienți, investigatori și sponsori. Înscrierea rapidă a pacienților în studiu va avea ca rezultat un răspuns cât mai rapid posibil la întrebarea studiului, ceea ce fie va sprijini aprobarea terapiei, în beneficiul mai mare al altor pacienți, fie va duce la întreruperea unei intervenții potențial dăunătoare sau inutile. În plus, înscrierea rapidă reduce costurile pentru anchetatori și sponsor și eliberează resurse pentru alte linii de investigație. Criteriile stricte de includere și excludere pot fi un impediment semnificativ în recrutarea pacienților, ducând la o tensiune între înscrierea pacienților „perfecți" pentru un studiu și ratele rapide de recrutare.

Un principiu de bază al medicinei bazate pe dovezi este că rezultatele din studiile clinice ar trebui aplicate pacienților care sunt în general similari cu cei înscriși în studiu. În general, chiar și atunci când populațiile de studiu sunt definite în linii mari, există o tendință ca pacienții înrolați în RCT să nu fie reprezentativi pentru populația mai largă. În special, femeile, minoritățile, pacienții vârstnici și pacienții cu afecțiuni comorbide semnificative sunt adesea subreprezentați în studiile clinice.16 Ca urmare, pacienții cu cel mai mare risc tind să fie excluși din studiile clinice, iar ratele evenimentelor pentru o anumită boală în studiile clinice sunt de obicei mai mici decât în eșantioanele bazate pe populație. Această problemă poate fi exacerbată prin definirea prea restrânsă a populației de studiu. Deoarece este important să se poată aplica rezultatele unui studiu clinic în practica clinică, au existat discuții considerabile asupra modalităților de a face studiile mai generalizabile prin recrutarea celui mai reprezentativ grup de pacienți. Multe abordări au fost folosite pentru a aborda această problemă, inclusiv screening consecutiv și înscriere, un accent mai mare pe înscrierea în spitalele comunitare sau în mediul de îngrijire primară și dezvoltarea unui registru al tuturor pacienților care au fost candidați pentru înscrierea în studiu. Comparațiile dintre candidați și pacienții înscriși efectiv în studiu ar putea oferi o perspectivă asupra diferențelor dintre grupuri. Problemele generate de selectarea pacientului sunt importante; cu toate acestea, scopul principal al studiului clinic este de a

testa o ipoteză într-o manieră validă din punct de vedere științific, iar orice abordare pentru a lărgi populația de studiu nu trebuie să submineze rigoarea studiului. Deși regulile generale sunt dificil de definit, fazele anterioare ale studiilor de demonstrare a conceptului pot beneficia de o populație de studiu definită mai restrâns, în timp ce fazele ulterioare ar trebui să includă o populație cât mai largă posibil și validă științific.

Controale, randomizare și orbire

Un studiu clinic robust este menit să ofere o estimare precisă a efectului unei anumite intervenții într-o anumită populație și, prin urmare, cercetătorii trebuie să încerce să elimine sau să minimizeze șansa de părtinire sistematică care poate duce la inexactitate în estimarea efectului tratamentului. Utilizarea unui grup de control adecvat, randomizarea și orbirea sunt toate aspectele importante ale RCT-urilor moderne.

Grupurile de control sunt fundamentale într-un studiu clinic, iar utilizarea lor distinge un studiu clinic de alte tipuri de cercetare clinică (cum ar fi un studiu de cohortă longitudinală). Grupurile de control se asigură că efectul observat al tratamentului este legat de intervenția testată și nu de alte caracteristici ale populației de pacienți. Deși există diferite tipuri potențiale de grupuri de control (de exemplu, controale istorice sau controale nealocate aleatoriu), un grup de control paralel cu intervenția repartizată la întâmplare este de departe cea mai riguroasă metodă de evaluare a noilor terapii. Randomizarea servește la asigurarea faptului că caracteristicile inițiale ale pacienților atât din grupul de tratament, cât și din grupul de control sunt similare și că orice diferență între caracteristicile inițiale

beneficiarii de tratament și grupul de control apar mai degrabă prin întâmplare aleatorie decât prin părtinire sistematică. Deși metodele de ajustare pentru factorii de confuzie cunoscuți sunt instrumente puternice (de exemplu, analize multivariabile), aceste abordări nu pot explica toate diferențele potențiale dintre grupuri și nu sunt un substitut pentru randomizare. Abilitatea de a controla atât factorii de confuzie cunoscuți, cât și necunoscuți, furnizați de randomizare, conferă o putere extraordinară studiilor concepute corespunzător; astfel, aceste tipuri de studii au devenit standardul pentru investigațiile noilor intervenții terapeutice.

În acest caz cel mai simplu, subiecții studiului sunt repartizați aleatoriu unei stări de tratament sau alta pe măsură ce sunt înscriși, într-un raport de 1:1 (randomizare simplă). Alte variații ale repartizării aleatorii tradiționale a pacienților pot fi utile în desfășurarea RCT. În randomizarea în bloc, pacienții sunt repartizați pe baza „blocurilor” prespecificate, astfel încât numărul de pacienți alocați grupului de control și grupului de intervenție să rămână relativ echilibrat pe tot parcursul studiului. Dimensiunile blocurilor pot fi variate la întâmplare pe parcursul studiului pentru a preveni investigatorii să încerce preferențial să atribuie pacienții unei anumite afecţiuni de studiu. Dacă se crede a priori că anumite caracteristici ale pacientului pot afecta răspunsul la terapie, se poate folosi randomizarea stratificată pentru a se asigura că aceste caracteristici sunt echilibrate între grupul de intervenție și grupul de control. De exemplu, dacă efectul unei terapii asupra pacienților cu o cauză ischemică a insuficienței cardiace este de interes deosebit, randomizarea stratificată

poate fi utilizată pentru a asigura un echilibru al repartizării tratamentului între acești pacienți.

Procesul de menținere a pacienților, investigatorilor și a altor membri ai personalului din studiu neștiiți despre grupul de tratament alocat este adesea denumit orbire sau mascare. Mascarea condițiilor pentru pacienți limitează efectul placebo, în măsura în care pacienții nu știu dacă primesc terapie experimentală. Mascarea condițiilor pentru investigatori limitează părtinirea care ar putea fi introdusă de cunoașterea atribuirii tratamentului. De exemplu, anchetatorii pot monitoriza pacientii mai indeaproape sau pot folosi terapiile concomitente diferit in functie de daca pacientii sunt repartizati in grupuri de interventie sau de control. Deși studiile dublu-orb sunt standardul, orbirea poate fi dificilă sau imposibilă cu unele tipuri de studii, cum ar fi cele cu intervenții chirurgicale sau bazate pe dispozitive (descrise mai târziu în acest capitol). În alte tipuri de studii, orbirea poate fi compromisă de concluziile investigatorilor bazate pe informații clinice accesorii (de exemplu, frecvența cardiacă redusă poate sugera atribuirea aleatorie la o afecțiune cu un P-blocant vs. placebo).17 Deși nicio procedură nu poate elimina complet demascarea neprevăzută a condițiilor pentru investigatori, o atenție deosebită acordată acestei probleme în proiectarea și desfășurarea RCT-urilor este critică. În studiile în care orbirea nu este posibilă, utilizarea unor obiective măsurate în mod obiectiv și a unor comitete de obiective care nu cunosc condițiile pentru a adjudeca evenimentele poate limita semnificativ potențiala părtinire. Deși încălcarea unui cod orbitor este ocazional necesară pentru problemele siguranței pacientului, aceasta ar trebui făcută rar și numai cu o atenție atentă.

Urmărire și Aderență

Respectarea protocolului de studiu atât de către investigatori, cât și de către subiecții studiului este crucială pentru validitatea unui studiu clinic, dar de multe ori primește o atenție relativ mică. Lipsa aderării la protocolul de studiu poate complica în mod substanțial analiza și interpretarea datelor din studii și poate submina validitatea rezultatelor. Anchetatorii trebuie să selecteze cu atenție locurile și să utilizeze o monitorizare de reglementare adecvată. Pentru a maximiza aderența pacientului, criteriile de includere și excludere trebuie să conducă în mod explicit sau implicit la selecția pacienților care au șanse mai mari de a adera la procedurile de urmărire și de studiu. Ca și în cazul multor alte aspecte ale designului studiului, este nevoie de un echilibru între optimizarea desfășurării studiului (prin înscrierea unei populații susceptibile de a finaliza procedurile de urmărire și de a adera la tratament) și asigurarea generalizării rezultatelor (prin înscrierea unei populații larg reprezentative). Pacienții care aderă la tratament sunt probabil să fie foarte diferiți într-o varietate de moduri de cei care nu o fac, iar datele au confirmat că o aderență mai mare (chiar și la procedurile placebo) este asociată cu rezultate îmbunătățite; aceasta sugerează că aderarea este un marker al altor comportamente favorabile de sănătate.18

O metodă oarecum controversată pentru maximizarea aderării la protocol este utilizarea perioadelor de run-in, în care subiecții potențiali de studiu demonstrează aderarea la protocolul de studiu pentru o anumită perioadă înainte de randomizare. Aceste perioade de

prelungire pot fi fie afecțiuni placebo (în care este evaluată conformitatea) fie condiții „active” (în care este evaluată toleranța pacienților la intervenția din studiu). Deși astfel de perioade active de run-in pot spori puterea statistică a studiilor prin tendința de a exclude subiecții care nu ar tolera medicamentul de studiu, ele pot, de asemenea, complica substanțial analiza. De exemplu, Carvedilol Heart Failure Study Group din SUA a folosit o perioadă activă de prelevare de 3 săptămâni pentru a asigura tolerabilitatea carvedilolului înainte de randomizarea la carvedilol sau la starea placebo. niciuna dintre ele nu a fost descrisă în raportul privind morbiditatea și mortalitatea. Această înrăutățire clinică timpurie a condus la controverse semnificative cu privire la interpretarea studiilor cu carvedilol, iar cercetătorii rămân împărțiți cu privire la modul de a gestiona evenimentele care apar în timpul unei perioade de rulare. În general, perioadele de prelungire pot fi mai acceptabile în fazele anterioare ale studiilor de dovadă a conceptului în care tolerabilitatea medicamentului este o preocupare majoră fără răspuns (ca în Studiile privind insuficiența cardiacă cu Carvedilol din SUA19), dar pot să nu ofere rezultate suficient de generalizabile pentru studiile de fază definitivă (cum ar fi Metoprolol CR/XL Heart Failure în congestive randomizate200; CarvedilOl ProspEctive RandomIzed Cumulative Survival [COPERNICUS]21).

Aderarea la protocolul de studiu este influențată în mod substanțial de durata studiului și tipul de intervenție: Subiecții sunt mult mai probabil să fie aderenți la studiile pe termen scurt ale intervențiilor acute, decât la intervențiile care sunt complicate, consumatoare de timp, dureroase sau incomode. În studiile în care intervențiile sunt pe termen lung și provocatoare, o atenție specială pentru promovarea aderenței este critică. În studiul National Institutes of Health (NIH) sponsorizat de Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), aderența grupului de intervenție la antrenamentul fizic a fost în mod specific maximizată și atent cuantificată.22 În măsura în care este posibil, procedurile de urmărire ar trebui să fie suficient de frecvente, suficient de lungi și suficient de lungi și suficient de lungi și suficient de frecvente, suficient de lungi și suficient de lungi și suficient pentru a demonstra respectarea timpului și a programului pacientului. Respectarea poate fi, de asemenea, îmbunătățită prin mementouri ale vizitelor sau testelor ulterioare și prin intervale de timp adecvate și flexibile. Rambursarea pentru deplasare sau pentru procedurile consumatoare de timp afirmă respectul pentru autonomia pacientului, deși suma nu poate fi privită ca coercitivă.

Puncte finale

Selecția obiectivelor este crucială în proiectarea studiului clinic, cu implicații largi pentru analiza și interpretarea studiului. Obiectivul primar reflectă ipoteza centrală a studiului. Ar trebui să se refere la beneficiul dorit al strategiei de tratament, iar evaluarea sa fiabilă ar trebui să fie fezabilă. Selecția obiectivului trebuie să ia în considerare și contextul etapei generale de dezvoltare a terapiei. În studiile de fază incipientă, obiectivele surogat (discutate în detaliu mai târziu) sunt adesea selectate pentru a identifica un semnal pentru a avansa cu studii mai mari sau

574 selectarea unui regim de dozare. În studiile mai definitive, obiectivele clinice sunt de obicei concepute pentru a determina dacă un pacient se simte mai bine sau trăiește mai mult, așa cum se demonstrează prin îmbunătățirea supraviețuirii, scăderea morbidității sau îmbunătățirea simptomelor și a calității vieții. Obiectivele care sunt considerate importante pentru a fi evaluate riguros sunt denumite obiective secundare CH 39; acestea trebuie privite în contextul rezultatelor primare, în special atunci când există multe obiective secundare. Avantajele și dezavantajele diferitelor tipuri de obiective în studiile insuficienței cardiace sunt discutate după cum urmează.

Puncte finale de mortalitate

Cel mai bun rezultat al unei terapii este îmbunătățirea ratei de supraviețuire, iar în bolile comune cu rate mari de mortalitate (cum ar fi insuficiența cardiacă), chiar și reducerile modeste pot avea un efect important asupra sănătății publice. Relevanța clinică a mortalității ca punct final este de necontestat, dar întrebarea dacă să se studieze mortalitatea de toate cauzele sau mortalitatea specifică bolii este evidentă. Mortalitatea de toate cauzele ca punct final are multe avantaje: o astfel de mortalitate este evident relevantă, ușor de evaluat și nu este supusă unor părtiniri în interpretare. Cu toate acestea, multe autorități au susținut că evaluarea mortalității de toate cauzele poate dilua semnificația efectelor benefice ale terapiilor care vizează o cauză specifică de deces (de exemplu, efectul unui dispozitiv de defibrilator implantabil asupra morții subite cardiace) și că în aceste cazuri, mortalitatea specifică bolii este un obiectiv mai util. afectate de tratament și o absență relativă a confuziei. Dezavantajul major al mortalității specifice bolii ca punct final se referă la provocările în alocarea corectă a unei cauze de deces într-o manieră imparțială. Modul specific de deces este adesea dificil de clasificat, iar acordul dintre observatori este adesea slab.24-25 Comitetele de evenimente clinice (revizuite mai târziu), care analizează evenimentele într-o manieră oarbă, folosind reguli prespecificate, pot îmbunătăți adjudecarea evenimentelor. Indiferent de obiectivul selectat, ratele mortalității totale trebuie întotdeauna evaluate, astfel încât să se asigure că efectele adverse neprevăzute ale terapiei sunt detectate în mod corespunzător.

În ciuda avantajelor evidente ale obiectivelor de mortalitate, acestea pot să nu fie fezabile în multe situații clinice. Este posibil ca unele terapii să nu vizeze mecanisme despre care se anticipează că vor juca un rol major în mortalitate sau dimensiunea efectului proiectat al acestora poate fi minimă, necesitând studii prohibitiv de mari. În plus, pe măsură ce terapiile salvatoare sunt încorporate în serie în „standardul de îngrijire", devine din ce în ce mai dificil să se demonstreze îmbunătățiri ale ratei mortalității.26 Aceste tendințe au condus la utilizarea în creștere a obiectivelor primare care se concentrează pe alte aspecte ale experienței pacientului, dincolo de mortalitate.

Puncte finale de morbiditate

Obiectivele de morbiditate se concentrează de obicei pe evenimente nonfatale. În studiile de insuficiență cardiacă, cel mai des utilizat astfel de eveniment este de departe spitalizarea. Ca

și în cazul obiectivelor de mortalitate, trebuie luată în considerare problema obiectivelor de toate cauzele versus cele specifice bolii, iar spitalizările pentru toate cauzele, pentru evenimente cardiovasculare sau pentru insuficiență cardiacă au fost utilizate în diferite studii. Insuficiența cardiacă reprezintă aproximativ jumătate din toate spitalizările în majoritatea studiilor privind insuficiența cardiacă - în toate studiile, mai puține evenimente sunt legate de insuficiența cardiacă în comparație cu numărul total de spitalizări (o rată mai mică de evenimente ar necesita o dimensiune mai mare a eșantionului) - dar, așa cum era de așteptat, există o reducere compensatorie mai mare a spitalizărilor specifice insuficienței cardiace în majoritatea studiilor, în comparație cu totalul internărilor (27 ar fi nevoie de un efect mai mic asupra dimensiunii eșantionului). a favorizat, în general, utilizarea unui obiectiv mai specific, iar „spitalizare pentru insuficiență cardiacă" este cel mai frecvent criteriu final de morbiditate în studiile contemporane despre insuficiența cardiacă cronică.

Este important că există limitări asociate cu utilizarea obiectivelor de morbiditate, cum ar fi spitalizarea. În general, criteriile finale de morbiditate nu trebuie utilizate izolat de mortalitate, deoarece un tratament care îmbunătățește supraviețuirea poate duce la mai multe spitalizări (pacienții trăiesc suficient de mult pentru a experimenta evenimente nonfatale: „efectul de supraviețuitor"). Din acest motiv, spitalizările sunt în general combinate cu mortalitatea în obiective compozite (deces sau spitalizare). În plus, spitalizările pot fi influențate de considerente economice și culturale, precum și de diferențele regionale, care pot întuneca interpretarea datelor de spitalizare. În cele din urmă, sunt necesare definiții riguroase și adjudecare pentru spitalizări, ceea ce adaugă un nivel de complexitate și cheltuială procesului. De exemplu, modul în care sunt gestionate spitalizările pentru proceduri cardiace (cum ar fi o intervenție chirurgicală electivă pentru defibrilatoare-cardiovertice implantabile [ICD] sau transplant de inimă) trebuie definit într-un mod prespecificat în protocolul de studiu. Mai mult, definițiile a ceea ce contează ca o spitalizare trebuie să fie prespecificate. De exemplu, în Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE), diferențele în definițiile spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă au avut un efect semnificativ asupra rezultatelor studiului.28 Obiectivul primar specificat de protocol – riscul combinat de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă care necesită tratament intravenos – a rezultat într-un eveniment nesemnificativ (a = scădere). a îndeplinit criteriile prestabilite pentru non-inferioritate, dar nu pentru superioritate. Cu toate acestea, analiza post-hoc a obiectivului primar cu definiția utilizată în studiul de tratament Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), riscul combinat de deces sau toate spitalizările pentru insuficiență cardiacă, a evidențiat un risc cu 11% mai mic la pacienții tratați cu omapatrilat (P nominal = 0,012).

Puncte finale bazate pe simptome

Obiectivele pentru evaluarea stării simptomatice a pacienților reprezintă o abordare logică a obiectivului „să te simți mai bine sau să trăiești mai mult" al studiilor clinice majore. O terapie care îmbunătățește semnificativ starea simptomelor, calitatea vieții sau alte măsuri ale sentimentului de bunăstare al pacientului este benefică, atâta timp cât nu are un efect advers asupra morbidității și mortalității. Evaluarea obiectivă, cantitativă a fenomenelor în

mod inerent subiective, prezintă totuși o provocare substanțială. Evaluările severității simptomelor de către medici (cel mai frecvent conform clasei NYHA) au fost utilizate pe scară largă în studiile clinice, dar astfel de evaluări sunt foarte subiective, lipsite de granularitate și sunt foarte vulnerabile la părtinirea investigatorului. S-a dezvoltat o gamă largă de literatură privind calitatea vieții (QOL) și au fost validate două instrumente QOL special pentru utilizare în insuficiența cardiacă cronică: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire29 și Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire.30 Deși completarea necesită oarecum timp, ambele aceste instrumente s-au dovedit utile într-o varietate de medii de cercetare, inclusiv studii clinice. Alte măsuri ale simptomelor specifice, în special dispneea, au fost studiate, prin utilizarea scalelor vizuale analogice sau scalelor Likert, în mai multe studii pentru insuficiența cardiacă acută decompensată, dar astfel de metode nu au fost validate pe scară largă.31 Investigatorii au început să compare diferite metode de evaluare a simptomelor în insuficiența cardiacă, dar este în mod clar nevoie de mai multe cercetări în acest domeniu.32

Măsuri compuse ca puncte finale de insuficiență cardiacă

Deoarece insuficiența cardiacă este o boală caracterizată prin rate ridicate de mortalitate, spitalizări frecvente și calitatea vieții afectate, a existat un interes substanțial în modurile în care aceste diferite componente pot fi integrate într-un singur

punct final cuprinzător. În plus, a existat un interes din ce în ce mai mare pentru utilizarea obiectivelor care reflectă întregul curs clinic al pacientului. Deși analiza riscurilor proporționale Cox – în mod clar a fost o strategie de analiză utilă (și aproape universal folosită) în studiile insuficienței cardiace cronice – a fost folosită pentru a studia timpul până la primul eveniment, această tehnică poate duce la „supraponderare” evenimente mai puțin morbide care apar mai devreme în cursul urmăririi. Acest lucru poate introduce probleme majore în interpretare, deoarece evenimentele mai puțin severe care au loc mai devreme în studiu (cum ar fi o spitalizare scurtă pentru insuficiență cardiacă) sunt numărate, în timp ce evenimentele mai severe (cum ar fi decesul) care au loc după un eveniment inițial ar fi ignorate în analiza primară a rezultatelor studiului. Un exemplu al acestei discrepanțe potențiale este utilizarea unui punct final compozit de timp până la deces sau prima spitalizare pentru insuficiență cardiacă, care este standard pentru insuficiența cardiacă cronică: Un pacient care este spitalizat pentru insuficiență cardiacă la 2 săptămâni după randomizare, dar apoi supraviețuiește și se simte bine timp de 5 ani ar fi văzut ca având un rezultat mai rău decât unul care moare la 2 luni după randomizare. În acest sens, obiectivul combinat cântărește cursul clinic într-un mod care este incongru cu modul în care ar fi privit de către pacienți și furnizori.

Pentru a face față acestui aspect al analizei timp până la eveniment, au fost propuse diverse strategii alternative pentru crearea de puncte finale compozite care încorporează întreaga experiență de urmărire. O astfel de metodă este utilizarea unui scor clinic compus propus inițial de Packer,33 în care starea generală a pacientului este clasificată ca înrăutățită, neschimbată sau îmbunătățită pe parcursul urmăririi, conform regulilor prespecificate. Așa cum a fost propus inițial pentru insuficiența cardiacă cronică, pacienții sunt clasificați ca

fiind mai grav dacă au experimentat orice eveniment clinic advers major (de exemplu, deces, spitalizare pentru insuficiență cardiacă) sau dacă au existat dovezi de agravare la vizita finală (în funcție fie de evaluarea globală a pacientului, fie de clasa NYHA determinată de medic). Pacienții sunt clasificați ca îmbunătățiți dacă au dovezi de îmbunătățire semnificativă la vizita finală (în funcție fie de evaluarea globală a pacientului, fie de clasa NYHA determinată de medic) și nu au avut niciun eveniment care i-ar fi clasificat ca fiind mai rele. Dacă un pacient nu este nici mai rău, nici îmbunătățit, ele sunt clasificate ca neschimbate.

Un cadru similar a fost adoptat pentru insuficiența cardiacă acută decompensată.34 O metodă mai granulară, bazată pe principii similare este metoda de rang global, în care toți pacienții care participă la un studiu sunt clasificați pe baza unei ierarhii prestabilite a evenimentelor.35 De exemplu, într-un studiu al insuficienței cardiace cronice, toți pacienții care au decedat ar fi clasați cel mai mic timp până la moarte (dar pacienții care au fost internați în spital nu au fost clasați cel mai jos până la moarte). al doilea cel mai scăzut, iar pacienții care nu au experimentat un eveniment ar fi clasați în funcție de starea simptomatică (măsurată cu un instrument QOL). O altă metodă este de a măsura „totalul de zile în viață și în afara spitalului" pe parcursul urmăririi. Acest tip de obiectiv, care este potrivit în special pentru studiile cu perioade mai scurte de urmărire, încorporează posibilitatea de spitalizări frecvente și durata prelungită a șederii în evaluarea eficacității, ponderând în același timp în mod adecvat mortalitatea. Acest obiectiv a fost utilizat atât în studiul Rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbarea insuficienței cardiace cronice (OPTIME-CHF)36, cât și în studiul de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare (ESCAPE). scorul călătoriei pacientului.38-39 Deși toate aceste abordări au avantaje teoretice, ele sunt oarecum mai complexe de descris și interpretat decât obiectivele tradiționale și până acum nu au înlocuit obiectivul tradițional (timpul până la deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă) în studiile despre insuficiența cardiacă cronică.

Puncte finale surogat

Un punct final surogat este definit de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) ca „o măsurătoare de laborator sau un semn fizic care este utilizat în studiile terapeutice ca un substitut pentru un punct final semnificativ din punct de vedere clinic, care este o măsură directă a modului în care se simte, funcționează sau supraviețuiește un pacient și se așteaptă să prezică efectul terapiei."40 Pentru a fi valid, efectul surogat trebuie să fi fost demonstrat în mod fiabil ca rezultatul surogat să fi fost previzibil. înlocuirea în termeni de patru criterii: (1) Relevanța biologică a efectului surogat trebuie să fie clar stabilită printr-o relație consecventă între acesta și rezultatele în studii multiple; (2) modificările efectului surogat ar trebui să prezinte modificări ale rezultatului, independent de tratament; (3) trebuie stabilită proporționalitatea directă între modificările efectului surogat și ale rezultatului relevant; și (4) această relație trebuie să fie replicată în mai multe populații diferite de pacienți în condiții diferite.40 Multe variabile fiziologice au fost postulate ca posibile obiective surogat pentru studiile insuficienței cardiace, inclusiv măsuri

ale capacității funcționale (cum ar fi mersul de 6 minute sau consumul maxim de oxigen ventilator), funcția și volumele ventriculare, modificări ale aritmiilor ventriculare, ale hemodinamicii și ale altor niveluri hemodinamice. biomarkeri.41 Așa cum sunt definiți și studiati în prezent, niciunul dintre acești candidați nu îndeplinește cerințele unui adevărat obiectiv surogat și, prin urmare, nici una dintre aceste variabile nu este suficientă pentru evaluarea definitivă a eficacității unei noi terapii pentru insuficiența cardiacă.

În practică, surogate joacă un rol util în fazele anterioare ale dezvoltării terapeutice pentru a căuta semnale de eficacitate și siguranță și în selectarea celei mai bune doze de utilizat în studii mai definitive. Dacă cercetătorii pot identifica obiective surogat valide care pot fi utilizate în studii mai definitive este un subiect de controversă substanțială și de interes continuu.42 Susținătorii unei utilizări mai mari a efectelor surogat susțin că stabilirea lor ar permite studii clinice mai mici, mai concentrate și, prin urmare, ar accelera dezvoltarea de noi terapii. (inclusiv agenți inotropi, 44 medicamente antiaritmice, 45 blocanți ai factorilor de necroză tumorală46), studiile de eficacitate axate pe obiective clinice precum mortalitatea, morbiditatea și simptomele vor rămâne abordarea definitivă pentru stabilirea eficacității și siguranței în viitorul apropiat.

Puncte finale primare multiple

Studiile clinice au ocazional două (sau, rar, mai multe) obiective primare. Există multe motive pentru care anchetatorii ar putea dori să testeze mai multe ipoteze într-un singur studiu; mai multe întrebări pot fi relevante pentru tratament, care punct final surprinde cel mai bine efectul tratamentului poate fi incertitudinea sau sunt necesare considerații speciale pentru trimiterile de reglementare. Ipotezele multiple pot fi testate cu o varietate de modele de studii, adesea cu contribuții active din partea agenților de reglementare. Cu toate acestea, trebuie plătit un cost statistic pentru aceste ipoteze multiple, adesea într-o formă de „alocare”, în care o fracțiune din eroarea disponibilă de tip I sau a (de obicei 0,05) este alocată între punctele finale multiple și se face o ajustare pentru faptul că se efectuează comparații statistice multiple.47 În plus, alocarea punctelor finale a eșantionului necesită adesea o creștere a dimensiunii eșantionului pentru a detecta puterea multiplă. diferențe semnificative.

Două studii ilustrează metode pentru a trata mai multe obiective primare și complexitățile pe care le pot introduce. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) a avut trei obiective principale de eficacitate (scorul Minnesota Living with Heart Failure, clasa NYHA și

576 Testul de mers pe 6 minute).48-49 Pentru ca studiul să fie considerat susținător al eficacității, toate cele trei obiective trebuiau să fie semnificative la IP < 0,05, două la P < 0,025 sau unul la P < 0,0167. Toate cele trei obiective au fost semnificativ diferite la P < 0,005 și, prin urmare, studiul a îndeplinit criteriile prespecificate pentru eficacitate.49 În studiul Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dys- CH 39 function (CAPRICORN), obiectivul inițial al mortalității pentru toate cauzele (a = 0,05) a fost modificarea finală a mortalității primare și a totalității

co-cauza (a = 0,05) 0,005) și un obiectiv combinat de spitalizări pentru evenimente cardiovasculare și mortalitate de orice cauză (a = 0,045). Dacă oricare dintre aceste efecte ar fi fost pozitive, rezultatele CAPRICORN ar fi fost interpretate ca fiind pozitive. Din păcate, nu a existat o diferență semnificativă în ceea ce privește obiectivul combinat al mortalității și al spitalizărilor pentru evenimente cardiovasculare (P = 0,297) și, deși rata mortalității a fost scăzută la cei primitori de carvedilol (P = 0,031), aceasta nu a atins noul nivel de semnificație specificat.50

Obiective secundare

RCT multicentric reprezintă o investiție substanțială de timp, energie și bani din partea subiecților, investigatorilor și sponsorilor. Prin urmare, este oportun să obțineți cât mai multe cunoștințe din baza de date colectată. În consecință, pe lângă obiectivul primar, sunt adesea analizate o varietate de alte efecte numite obiective secundare. Deși evaluarea obiectivelor secundare poate servi ca o resursă importantă pentru înțelegerea impactului deplin al unei anumite terapii, interpretarea lor trebuie să fie temperată de realitatea statistică. Mai exact, dacă P = .05 pentru semnificația statistică, există o șansă de 5% ca un rezultat „pozitiv" să fie de fapt fals pozitiv (eroare de tip I), ceea ce sugerează o diferență de rezultat în cazul în care nu există de fapt. Unele protocoale abordează această problemă prespecificând doar câteva obiective secundare sau chiar un singur efect secundar „primar". În cazul studiilor care au dat rezultate negative sau neutre în ceea ce privește obiectivul primar, cercetătorii trebuie să evite cu fermitate tendința de a analiza obiectivele secundare (sau subgrupurile post-hoc în ceea ce privește obiectivul primar) și să bazeze afirmațiile de eficacitate pe acestea.

Puncte finale de siguranță

Colectarea și interpretarea efectelor adverse este esențială în determinarea profilului de siguranță și în evaluarea valorii globale a unei intervenții, iar studiile trebuie, prin urmare, să fie concepute cu măsuri de rezultat care să detecteze aceste evenimente. Evenimentele adverse anticipate pot fi legate fie de procesul bolii studiat, fie de efectele cunoscute ale unui medicament. Există îndrumări de reglementare extinse cu privire la responsabilitățile investigatorului și ale sponsorului în raportarea evenimentelor adverse, dar procesele de bază sunt cuprinse de principiul protecției active a siguranței pacienților și al optimizării informațiilor disponibile pentru evaluarea posibilelor modele de evenimente adverse. Aceste date informează, de asemenea, scrierea prospectului pentru utilizarea terapiei în practica clinică.

Dimensiunea eșantionului și puterea statistică

Necesitatea studiilor clinice rezultă din limitarea practică că nu pot fi studiati orice pacient cu o anumită afecțiune. În consecință, investigatorul trebuie să utilizeze metode statistice pentru a estima probabilitatea ca rezultatele studiului să fie reprezentative pentru întreaga populație de interes. Mărimea eșantionului și puterea statistică sunt concepte interdependente care sunt critice pentru interpretarea și validitatea RCT. Calculele mărimii

eșantionului determină câți pacienți sunt „suficienți" pentru a detecta în mod fiabil efectul tratamentului investigat, în timp ce puterea statistică este o măsură a capacității cu o anumită dimensiune a eșantionului de a detecta un efect real de tratament, dacă există unul. Discuții detaliate despre problema și metodele de calcul și metode ale dimensiunii eșantionului pot fi găsite în manualele de statistică și au fost revizuite în detaliu în altă parte.51

Ipoteza studiului influențează dimensiunea eșantionului în două moduri importante. În primul rând, tipul de ipoteză selectat afectează puterea studiului. În general, dimensiunile eșantioanelor pentru un studiu de non-inferioritate sunt mai mari decât cele pentru un studiu de superioritate. În plus, ipotezele pot fi definite ca fiind unilaterale sau cu două fețe, ceea ce afectează dimensiunea eșantionului. Ipotezele unilaterale testează o singură direcție a efectului terapiei (de exemplu, numai îmbunătățirea); ipotezele cu două laturi testează ambele direcții. Deși majoritatea investigatorilor ar putea fi interesați să demonstreze doar că o intervenție este mai bună decât condițiile de control, ei trebuie să-și amintească întotdeauna că și terapiile pot fi dăunătoare. Un exemplu important este Trialul de suprimare a aritmiei cardiace (CAST), care a fost conceput inițial cu o ipoteză unilaterală (a = 0,025) pentru îmbunătățirea supraviețuirii; deoarece aceste medicamente erau deja comercializate și se presupunea că sunt sigure, nu era de așteptat niciun rău. În ceea ce a devenit un studiu de caz pentru multe probleme în designul RCT în insuficiența cardiacă, CAST a fost întrerupt devreme din cauza mortalității excesive.45 În consecință, majoritatea studiilor contemporane folosesc acum o ipoteză cu două părți pentru determinarea dimensiunii eșantionului.

Un studiu clinic este o aproximare a „adevărului" în întreaga populație de interes, iar anchetatorii trebuie să decidă cât de precisă ar trebui să fie o aproximare a studiului clinic. Două tipuri majore de erori pot limita validitatea unei încercări. Erorile sistematice sunt inerente în designul studiului și apar de obicei dintr-un anumit tip de părtinire, care poate fi abordată prin randomizare, orbire și grupuri de control adecvate, așa cum s-a descris anterior. Erorile aleatorii sunt rezultatul întâmplării și sunt clasificate ca erori de tip I sau de tip II.

Eroarea de tip I reprezintă probabilitatea ca ipoteza nulă să fie respinsă incorect, astfel încât ipoteza alternativă să fie acceptată (rezultat fals-pozitiv). Probabilitatea ca acest lucru să se producă este denumită nivelul de semnificație statistică sau a. De obicei, a = 0,05, ceea ce înseamnă că există o șansă de maxim 5% de a respinge incorect ipoteza nulă, dar alte niveluri pot fi considerate mai adecvate într-o anumită circumstanță clinică. De exemplu, dacă investigatorii doreau să fie foarte încrezători că o terapie este mai bună decât o condiție de control, poate în ceea ce privește efectele secundare periculoase, atunci ar putea fi selectat un a mai strict (de exemplu, a = 0,01), în timp ce într-un studiu al unei boli pentru care nu există terapie, investigatorii ar putea fi dispuși să accepte un a de 0,10. Deși a devenit standard pentru marea majoritate a RCT, nu există nimic „magic" în legătură cu un a de 0,05; simplu reprezintă un larg consens cu privire la șansa unui rezultat fals pozitiv care este „acceptabil" în desfășurarea cercetării clinice.

Eroarea de tip II reprezintă probabilitatea de a nu respinge ipoteza nulă atunci când aceasta este de fapt falsă (rezultat falsnegativ). Eroarea de tip II se numește |3 și este de obicei setată de investigatori să fie între 0,05 și 0,20. Eroarea de tip II este exprimată mai frecvent ca putere statistică, care reprezintă probabilitatea respingerii corecte a ipotezei nule și este reprezentată matematic prin relația [1-|3]. Eroarea de tip II este, în general, asociată cu studiile clinice „subputernice", în care „nicio diferență" nu este susținută între două condiții ale unui studiu pe baza unui P > 0,05, chiar dacă studiul a avut putere insuficientă pentru ca anchetatorii să poată face o astfel de concluzie. Astfel de studii clinice slabe rămân, din păcate, comune în literatură și prezintă o varietate de probleme în cercetarea clinică. Pacienții din studiile cu putere redusă se confruntă cu riscurile de a participa la studiu, dar este posibil să nu contribuie la cunoștințele și îngrijirea generalizabile a viitorilor pacienți. Studiile cu putere redusă au fost considerate neetice de mulți anchetatori.52

Mărimea eșantionului și puterea statistică sunt profund afectate de factori care pot fi estimați doar înainte de desfășurarea studiului: mărimea efectului (cât de mai bună va fi intervenția decât condițiile de control în ceea ce privește primarul).

punctul final) și rata evenimentelor (cât de frecvente vor fi evenimentele în grupul de control). În ceea ce privește dimensiunea efectului, investigatorii nu pot ști care este magnitudinea diferenței reale, dacă este cazul, înainte de a efectua studiul și, prin urmare, trebuie să selecteze dimensiunea efectului în care studiul ar trebui să poată dezvălui diferențele. Determinarea mărimii efectului unui studiu este o sarcină descurajantă: ce reducere a unui efect este suficient de important pentru a fi detectat? Pentru mortalitate, răspunsul ar fi „o diferență cât mai mică posibil", dar pentru alte obiective, cum ar fi spitalizările sau scorurile simptomelor, decizia poate fi mult mai puțin clară. Dovezile din studiile similare anterioare tind să fie foarte limitate, cu incertitudine mare în estimările punctuale (în special în studiile pilot); studiile publicate sunt foarte selectate, iar anchetatorii pot fi ei înșiși prea optimiști. Deoarece dimensiunile extrem de mari ale efectului (50% sau mai mult) sunt extrem de puțin probabile pentru noile terapii pentru insuficiența cardiacă, este necesară o estimare rezonabil de conservatoare a mărimii efectului în planificarea studiului pentru a evita un studiu cu putere redusă care lasă neabordată ipoteza de bază. De exemplu, studiul Defibrilators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) al terapiei cu ICD a înrolat 229 de pacienți pe baza unui efect optimist anticipat al tratamentului de 50%.53 Rezultatele studiului au arătat o reducere cu 35% a evenimentelor cu terapia ICD, dar acest lucru nu a atins puterea statistică pentru că studiul nu a atins semnificație. acest grad de efect.

Pentru studiile tipice în care evenimentele clinice (cum ar fi decesul sau spitalizarea) servesc ca obiective, determinantul principal al puterii statistice nu este numărul total de subiecți înrolați, ci numărul total de evenimente experimentate. Din acest motiv, estimarea atât a efectului anticipat al tratamentului, cât și a ratelor evenimentelor în grupul de control este critică pentru planificarea studiilor clinice. Deoarece ratele evenimentelor de referință sunt de obicei mai mici în studiile clinice decât în eșantioanele comunitare, astfel de

estimări ale ratelor de evenimente sunt adesea derivate din studiile clinice anterioare în care a fost înrolată o populație similară. O abordare alternativă pentru a asigura o putere statistică dorită este de a predetermina numărul de evenimente necesare pentru a demonstra mărimea efectului și de a înrola și monitoriza pacienții până când acest număr predeterminat de evenimente este atins; astfel, estimările ratei evenimentelor de control ar fi eliminate ca un determinant major al mărimii eșantionului (deși ar fi un determinant major al cronologiei studiului). Alternativ, dimensiunea eșantionului ar putea fi reestimată pe parcursul studiului, atunci când sunt efectuate evaluări intermediare ale ratei evenimentelor (cu atribuirea tratamentului mascat) și dimensiunea eșantionului de studiu ajustată în consecință.54 În cele din urmă, anchetatorii pot fi forțați să lucreze înapoi de la numărul de pacienți disponibili, care poate fi constrâns de demografie, accesibilitate sau finanțe, până la efectul pe care studiul îl poate detecta.

Testele statistice utilizate pentru a determina dacă un grup este semnificativ diferit de altul sunt sensibile la variabilitatea în cadrul grupurilor. Cu cât variația în cadrul grupurilor este mai mică, cu atât grupurile pot fi mai mici pentru a detecta o diferență între ele. Această fațetă a analizei statistice are trei implicații principale. În primul rând, deoarece eroarea de măsurare contribuie la variabilitatea grupurilor, anchetatorii caută în mod constant instrumente mai precise pentru a capta în mod fiabil efectul complet al tratamentului. În al doilea rând, protocoalele de studiu sunt de obicei concepute pentru a înrola populații de pacienți mai omogene pentru a limita o altă sursă de variație a probelor. În al treilea rând, o estimare a variabilității anticipate în grupuri trebuie să fie stabilită înainte de începerea studiului, pentru a determina dimensiunea eșantionului. Pentru multe obiective, gradul de incertitudine în estimarea grupului poate fi aproximat prin analiza studiilor anterioare cu insuficiență cardiacă, dar pentru obiective noi sau instrumente nevalidate, variabilitatea trebuie, de asemenea, determinată de o presupunere informată.

Mulți alți factori sunt importanți de luat în considerare odată ce cele 577 de intrări tocmai descrise sunt determinate. Mărimea efectului trebuie ajustată pentru posibilitatea de crossover în terapie, inclusiv pacienții care întrerup tratamentul, trecând astfel njj de la terapia activă la o condiție „de control" („abandon") și pacienții care trec de la grupul de control la terapia activă în timpul desfășurării studiului („drop-ins"). Drop-in-urile CH 39 sunt deosebit de problematice dacă terapia testată (sau o terapie similară) devine clinic disponibilă în perioada de urmărire. În studiul COMPANION of Medical Therapy, Pacing, And Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) privind terapia de resincronizare cardiacă (CRT) și dispozitivele cu defibrilator CRT (CRT-D), mai mult de 20% dintre pacienții desemnați să primească dispozitive de farmacoterapie au avut ICD sau dispozitive CRT-D pe parcursul monitorizării clinice implantate; acest lucru a complicat în mod substanțial interpretarea rezultatelor finale ale studiului.55 În general, atât drop-in-ul, cât și abandon-out tind să scadă puterea statistică a unui studiu, iar această dezvoltare trebuie ajustată în mod corespunzător în planificarea studiilor clinice (în special studiile cu perioade foarte lungi de urmărire sau în care problemele de conformitate pot fi anticipate în mod rezonabil). De exemplu, în studiul HF-ACTION privind antrenamentul cu exerciții cronice în insuficiența cardiacă, estimările dimensiunii eșantionului au inclus ajustarea

pentru numărul anticipat de abandonuri (uzură rezultată din neaderarea la antrenamentul fizic) și drop-in (pacienții de control care efectuează un regim de antrenament cu exerciții).22

Analiza și raportarea datelor

Pentru a proteja integritatea procesului, un plan de analiză ar trebui să fie scris prospectiv; definește obiectivele primare și secundare, procedurile statistice care vor fi utilizate pentru a le analiza și nivelul de semnificație care trebuie testat. Un astfel de plan protejează împotriva tentației de a schimba modul în care datele sunt analizate odată ce rezultatele sunt cunoscute și îmbunătățește foarte mult validitatea constatărilor. Mai multe concepte importante în interpretarea datelor sunt discutate în următoarele secțiuni, inclusiv principiul intenției de tratare, interpretarea testării semnificației și analizele subgrup și post-hoc.

Analiza intentiei de tratare

Analizele cu intenție de tratare sunt contraintuitive. Într-o analiză după tratament primit (analiza ca tratament), efectul unei terapii este judecat numai la pacienții care primesc efectiv terapia; într-o analiză intenție de tratare, pacienții sunt evaluați pe baza grupului căruia i-au fost repartizați aleatoriu, indiferent dacă au primit efectiv terapia. Deși analizele așa cum sunt tratate pot părea mai intuitive, ele au potențialul de a introduce părtiniri semnificative. Pacienții care nu aderă la o anumită terapie pot diferi semnificativ de cei care o fac și au adesea rate de evenimente mai mari decât pacienții aderenți. În plus, complianța poate să nu fie echilibrată între grupuri, în special pentru terapiile cu efecte secundare semnificative. Astfel, excluderea subiecților care nu continuă terapia atribuită din orice motiv tinde să influențeze interpretarea către o concluzie de eficacitate mai mare a terapiei evaluate, deoarece sunt studiați doar pacienții complianți. O astfel de abordare poate confirma eficacitatea biologică, dar nu stabilește eficacitatea în lumea reală; în practica clinică, performanța generală a unei anumite terapii trebuie să țină cont de pacienții care nu pot sau nu vor adera.56 Analiza intenție de tratare oferă o estimare a efectului tratamentului care tinde să fie mai conservatoare și rămâne „standardul de aur" pentru interpretarea RCT. În studiile cu rate ridicate de neconformitate, analizele așa cum sunt tratate pot fi efectuate ca analiză secundară pentru a investiga eficacitatea biologică, dar astfel de analize ar trebui văzute ca suplimentare la analiza intenției de tratare.

Interpretarea punctelor finale

Analiza statistică a obiectivelor primare și secundare ar trebui să fie descrisă în detaliu în planul de analiză, iar aceste analize ar trebui efectuate în conformitate cu protocolul asupra datelor curățate într-o manieră neoarbă. Interpretarea rezultatelor este adesea un proces complicat; puterea studiului trebuie evaluată mai întâi, iar rezultatele trebuie interpretate în acest context. Interpretarea rezultatelor studiului ar trebui să includă o analiză a estimării punctuale a mărimii efectului, a intervalelor de încredere în jurul estimării punctuale respective și a gradului de certitudine statistică (așa cum se reflectă în

probabilitatea [valoarea P]) acelui rezultat. Adesea, rezultatele studiilor clinice sunt interpretate inadecvat în raport cu o singură valoare (valoarea P), iar studiile sunt dihotomizate ca „negative” sau „pozitive” pe baza valorii P. Datele trebuie interpretate în contextul puterii generale a studiului, precum și în comparație cu alte studii în populații similare. De exemplu, în studiul DEFINITE53, terapia ICD a fost asociată cu o reducere cu 35% a mortalității (raport de risc = 0,65; interval de încredere 95%, 0,40 la 1,06; P = 0,08), care nu a îndeplinit criteriile prespecificate pentru semnificația statistică (P = 0,05). Din punct de vedere tehnic, acesta a fost un studiu „negativ”, deoarece nu a îndeplinit criteriile prespecificate pentru a stabili eficacitatea. Cu toate acestea, o interpretare mai nuanțată ar fi aceea că rezultatele sugerează posibilitatea unei reduceri cu 35% a mortalității cu terapia ICD (pe baza estimării punctuale), dar studiul nu a fost suficient de puternic pentru a demonstra în mod concludent acest efect cu o probabilitate de 95% (a fost „dovedit” cu o probabilitate de 92%). În contextul altor studii în care terapia ICD s-a dovedit eficientă pentru prevenția primară la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, DEFINITE poate fi văzut ca un studiu extrem de susținător, dar în cele din urmă cu putere redusă, mai degrabă decât unul pur și simplu „negativ”.

Pentru studiile care sunt utilizate pentru a demonstra în mod concludent eficacitatea și pentru a sprijini aprobarea de reglementare, accentul se pune de obicei doar pe obiectivul principal prespecificat; dacă obiectivul principal nu este îndeplinit la nivelul prespecificat, rezultatele studiului nu pot susține afirmarea eficacității. Această disciplină în interpretarea punctului final are multe avantaje: interpretează studiul în modul în care anchetatorii au considerat că este optim, este principiul în jurul căruia a fost conceput studiul și este independentă de orice părtinire post-hoc determinată de date, protejând astfel eroarea de tip I a studiului. De exemplu, în studiul CAPRICORN50, obiectivul principal a fost inițial mortalitatea de toate cauzele (a = 0,05). În timpul studiului, comitetul de monitorizare a datelor și siguranței (DSMC) a observat o rată globală scăzută a mortalității într-o analiză mascată timpurie și a considerat că puterea ar fi putut fi insuficientă pentru a detecta o diferență cu criteriul final al mortalității. Comitetul director a decis apoi să adopte două obiective coprimare. Ambele — morbiditatea și mortalitatea combinate (P = .30) și mortalitatea de orice cauză (P = .03) — au fost „negative” conform definițiilor revizuite și a unei alocări, și astfel CAPRICORN, un studiu în care mortalitatea a fost redusă cu 23%, a fost din punct de vedere tehnic un studiu negativ. Cu toate acestea, provocarea pentru clinicieni și agențiile de reglementare este de a interpreta acest studiu pentru aplicare în practica clinică. În ciuda unor dezbateri, carvedilolul a avut efecte benefice la pacienții cu insuficiență cardiacă din clasele II până la IV NYHA (Programul Carvedilol din SUA și COPERNICUS) și p-blocantele au avut un beneficiu recunoscut în alte situații postmiocardice; astfel, reducerea mortalității de orice cauză a fost considerată a fi suficientă pentru a justifica aprobarea de către FDA a carvedilolului pentru insuficiența cardiacă.

Analiza de subgrup și alte teste post-hoc

Subgrupurile pot fi definite în mai multe moduri, variind de la analize specifice protocolului până la analize pur post-hoc. Subgrupurile specificate de protocol sunt cele mai puțin

susceptibile la părtinire, dar trebuie interpretate cu prudență din cauza puterii lor statistice scăzute și a șansei crescute de eroare de tip I (rezultate falspozitive) inerente în comparații multiple. Studiul MERIT-HF20 a definit prospectiv analizele subgrupurilor care urmează să fie efectuate în planul de analiză a datelor, inclusiv prespecificarea subgrupurilor, afirmând că acestea urmau să fie efectuate numai din motive de siguranță, specificând obiectivele care urmau să fie studiate și impunând ca fiecare să aibă cel puțin 180 de evenimente. Aceste analize de subgrup au demonstrat siguranța largă și consecventă a metoprololului în toate subgrupurile prespecificate. Alte analize de subgrup pot să nu fie prespecificate, dar pot fi foarte relevante pentru proprietățile biologice ale bolii sau ale tratamentului. Studiul OPTIME-CHF57 al medicamentului inotrop milrinona, despre care se știe că crește necesarul miocardic de oxigen, a arătat că medicamentul a fost deosebit de dăunător la pacienții cu cauze ischemice de insuficiență cardiacă, în comparație cu pacienții cu cauze neischemice. Deși astfel de analize trebuie interpretate cu prudență, validitatea lor este susținută de un grad ridicat de plauzibilitate biologică. În evaluarea validității analizelor de astfel de subgrupuri, cercetătorii ar trebui să evalueze interacțiunea statistică dintre tratament și subgrup (de exemplu, subiecți cu cauze ischemice vs. nonischemice) în populația totală, iar analiza ar trebui să continue numai dacă există dovezi ale unui răspuns diferențial semnificativ statistic între subgrupuri (așa cum se reflectă în valoarea P pentru termenul de interacțiune). Au fost propuse și alte metode statistice alternative și mai robuste pentru îmbunătățirea validității statistice a analizelor de subgrup.58 Din păcate, multe analize de subgrup sunt teste post-hoc bazate pe date, care sunt extraordinar de părtinitoare și susceptibile la erori substanțiale de tip I. Aceste analize sunt adesea efectuate după ce datele au fost examinate pentru tendințe „interesante”, iar aceste tendințe sunt apoi selectate pentru testarea „statistică”. O astfel de analiză de subgrup bazată pe date și alte analize post-hoc ar trebui limitate pe cât posibil și, atunci când sunt efectuate, interpretate cu cea mai mare precauție.

Probleme de publicare

Studiile clinice în insuficiența cardiacă implică adesea mii de pacienți și sute de anchetatori și personal de studiu. Rezultatele acestor studii au un efect important asupra îngrijirii și gestionării pacienților cu insuficiență cardiacă și, prin urmare, există un mandat etic ca aceste rezultate să fie publicate complet și în timp util. Din păcate, o serie de studii majore asupra insuficienței cardiace care nu și-au îndeplinit obiectivul primar într-o oarecare măsură, fie nu au fost niciodată publicate, fie au fost prezentate doar ca lucrări scurte, fără detalii justificative.59 O parte din această părtinire de publicare este inerentă tuturor rapoartelor negative (este mult mai dificil să publice o constatare negativă decât una pozitivă), dar multe studii nu ajung nici măcar la stadiul de revizuire a manuscrisului. Cu toate acestea, onestitatea intelectuală și responsabilitatea față de pacienții participanți necesită ca constatările negative să fie prezentate clar și obiectiv. Pentru a facilita transparența și pentru a crește publicarea rezultatelor negative ale studiilor, Legea privind modernizarea alimentelor și medicamentelor (aprobată în 1997) impune ca toate studiile clinice de „tratamente experimentale pentru boli grave sau care pun viața în pericol” să fie înregistrate într-un registru public adecvat (cum ar fi http://www.clinicaltrials.gov).

Publicarea RCT-urilor ar trebui să includă descrieri detaliate ale populației de pacienți, intervenția studiului, procedurile de control și orb, urmărire, obiectivele studiului și calcule ale mărimii și puterii eșantionului. Au fost create criterii standardizate pentru raportarea RCT pentru a îmbunătăți coerența raportării rezultatelor RCT. Diagramele de flux care arată numărul de pacienți examinați, înrolați, repartizați aleatoriu și analizați într-o manieră standardizată (Figura 39-2) sunt utile.60

n 5'

FIGURA 39-2 Exemplu de diagramă de flux pentru raportarea rezultatelor controlului randomizat- —Am condus studii în conformitate cu declarația Standardelor consolidate de raportare a studiilor (CONSORT) 0. (Adaptat de la Moher D, Schulz Ș KF, Altman D, pentru Grupul CONSORT. <»' et al. Declarația CONSORT: recomandări revizuite pentru îmbunătățirea calității rapoartelor din studiile randomizate cu grupuri paralele. JAMA 2001;285:1987-1991.) Copyright © 3

(2011) Asociația Medicală Americană. Toate drepturile J1 rezervate.

ASPECTE OPERAȚIONALE ALE ÎNCERCĂRILOR CONTROLATE ALEATORIZATE

Un mare RCT multicentric este un efort monumental, al cărui succes necesită eforturile combinate ale anchetatorilor, coordonatorilor de studii, liderilor de proiect, statisticienilor, managerilor de date, monitorilor de studii, sponsorilor de studiu și (cel mai important) subiecților de cercetare. Structura organizatorică a unui studiu clinic servește la „operaționalizarea" principiilor științifice subliniate în secțiunea anterioară și este un aspect critic al unui studiu clinic de succes. Pe măsură ce studiile clinice au crescut în dimensiune și complexitate și pe măsură ce cerințele de reglementare au devenit mai complexe, structura operațională necesară pentru a efectua studii clinice mari s-a extins, de asemenea. Deși structura organizațională pentru un studiu clinic trebuie adaptată la nevoile specifice ale studiului respectiv, multe componente operaționale generale sunt relevante pentru aproape toate studiile mari: prezența unui sponsor, a unui centru de coordonare, a unui organism de conducere și a unui DSMC. Figura 39-3 este o reprezentare generalizată a componentelor operaționale ale unui RCT tipic mare în insuficiența cardiacă, care sunt discutate în detaliu în secțiunile următoare.

Studiază Leadership

Studiile clinice multicentre sunt de obicei conduse de un comitet director de anchetatori care oferă îndrumări cu privire la aspectele științifice și operaționale ale studiului. Pentru

studiile mari sau complicate, conducerea studiului poate fi împărțită între un comitet executiv mai mic (însarcinat cu luarea deciziilor operaționale de zi cu zi) care se întrunește frecvent (adesea săptămânal sau bisăptămânal) și un comitet director mai mare (însarcinat cu luarea deciziilor mai mari cu privire la desfășurarea procesului general) care se întrunește mai rar (de exemplu, trimestrial). În mod ideal, comitetele de studiu asigură validitatea științifică a studiului. Comitetele de studiu sunt de obicei implicate în toate fazele derulării studiului, de la elaborarea protocolului până la luarea deciziilor pe parcursul studiului pentru a păstra integritatea studiului și siguranța pacientului și până la analizarea și prezentarea rezultatelor studiului. The

FIGURA 39-3 Schema organizatorică generalizată a unui studiu clinic. CEC, comitet de evenimente clinice; DSMC, comitetul de monitorizare a datelor și siguranței; IRB, comisia de revizuire instituțională.

independența comitetelor de studiu este esențială, iar conflictele de interese ar trebui reduse la minimum.

Sponsor de studiu

Sponsorul studiului este entitatea care finanțează studiul clinic; poate fi guvernamental, o fundație, o entitate comercială sau o combinație a celor trei. Responsabilitățile sponsorului sunt clar delimitate pentru studiile care implică medicamente și dispozitive experimentale de către Food and Drug Administration. Sponsorul unei aplicații Investigational New Drug (IND).

este responsabil pentru „selectarea anchetatorilor calificați, oferindu-le informațiile de care au nevoie pentru a desfășura o investigație în mod corespunzător, asigurarea monitorizării adecvate a investigației (investigațiilor), asigurarea faptului că investigația (investigațiile) se desfășoară în conformitate cu planul și protocoalele generale de investigație conținute în IND, menținerea unui IND eficient în ceea ce privește investigațiile și se asigură că FDA și toți investigatorii implicați sunt prompti cu privire la efectele negative ale noilor participanți sau a noilor riscuri. droguri”. Aceste responsabilități importante necesită domenii multiple de expertiză și un rol intim în activitățile zilnice ale procesului. Pentru mulți sponsori, această implicare intimă poate da aspectul unui conflict de interese pentru sponsor, iar unii sponsori nu au timp, expertiză sau personal pentru a îndeplini astfel de funcții. Prin urmare, pentru studiile clinice mari, sponsorii studiului angajează de obicei o altă entitate care să servească drept centru coordonator și, prin urmare, să ofere unele sau toate aceste funcții.

Centrul de coordonare

Centrul de coordonare, care poate fi o organizație academică sau comercială, este crucial în aspectele operaționale ale studiului clinic. După cum sugerează și numele, centrul de coordonare servește ca centru operațional al activităților legate de studiul clinic, inclusiv selecția, formarea și monitorizarea site-urilor; colectarea și monitorizarea evenimentelor adverse; randomizarea subiecților de studiu; furnizarea medicamentului de cercetare; și colectarea, curățarea, analizarea și rezumarea datelor studiului. Personalul Centrului de Coordonare include de obicei lideri de proiect, asociați de cercetare clinică, manageri de date, monitoare medicale, personal de reglementare și biostatisticieni. Datorită rolului său central în studiul clinic, centrul coordonator trebuie să mențină cea mai mare integritate și să prevină conflictele de interese. În studiile foarte mari, rolurile centrului de coordonare clinică și ale centrului de coordonare a datelor pot fi împărțite între diferite entități sau centrele regionale de coordonare pot servi la coordonarea activităților în regiuni sau țări individuale într-un model „hub and spoke".

Comitetul de monitorizare a datelor și siguranței

DSMC este o componentă esențială a oricărui RCT mare al unui nou tratament. Aceste comitete cuprind indivizi care sunt independenți de anchetatori și de sponsor - și având în vedere puterea DSMC-urilor în studiile clinice, lipsa completă a oricărui conflict de interese real sau aparent este critică. Calitatea de membru DSMC include de obicei persoane cu experiență în biostatistică, metodologia studiilor clinice și domeniul investigat (de exemplu, insuficiența cardiacă). DSMC-urile au, de obicei, charte care delimitează foarte specific relația lor cu sponsorul, procedurile lor de operare, programele lor de întâlnire și fie principiile directoare pentru îndatoririle lor, fie declarații explicite ale sarcinilor și procedurilor pe care le vor folosi pentru a le îndeplini. Întâlnirile DSMC sunt programate la intervale regulate fie cronologic, fie pe baza numărului de evenimente sau înscrieri. Aceste întâlniri au adesea o sesiune deschisă, în care investigatorul principal, comitetul de conducere sau sponsorul pot adresa orice întrebări pe care le-ar putea avea membrii DSMC, dar datele sunt revizuite în sesiuni închise cu prezenți numai membrii DSMC. După cum sa discutat în secțiunea următoare, DSMC este adesea responsabil pentru dezvoltarea, implementarea și interpretarea „regulilor de oprire" statistice pentru studiu, care pot încheia un proces înainte de finalizare din cauza prejudiciului nejustificat, eficacității sau inutilității. DSMC-urile pot fi, de asemenea, responsabile pentru revizuirea datelor nemascate și pentru a face recomandări privind modificarea dimensiunii eșantionului din studiu sau modificarea criteriilor de intrare pentru probleme de siguranță. Cu excepția cazului în care pot fi prezentate motive extraordinare, un DSMC este o necesitate etică pentru orice RCT semnificativ al unei noi terapii. În studiile de fază foarte incipientă sau studiile de confirmare ale terapiilor aprobate, pot fi utilizate metode alternative, spre deosebire de un DSMC formal, dar atenția continuă acordată siguranței pacientului este critică în toate studiile clinice.61

Responsabilități DSMC: analize administrative și analize de siguranță

Analizele administrative sunt evaluările datelor de către DSMC care au legătură cu integritatea și desfășurarea procesului. DSMC poate avea responsabilitatea de a efectua

analize pentru a evalua validitatea ipotezelor de proiectare sau de a face recomandări cu privire la recrutare și, prin urmare, de a face eventual modificări în criteriile de intrare. DSMC poate analiza datele de bază și poate verifica eventualele dezechilibre ale randomizării în variabilele importante care pot sugera probleme cu schema de randomizare. Un rol important al analizelor administrative și al DSMC este în evaluarea ratei evenimentelor, având în vedere dimensiunea eșantionului planificată și puterea statistică. În cazul în care membrii DSMC consideră că dimensiunea eșantionului planificată inițial ar fi inadecvată pentru a aborda ipoteza, ei pot face recomandări conducerii studiului și sponsorului să înscrie mai mulți pacienți, să prelungească perioada de urmărire sau ambele.

DSMC are responsabilitatea etică principală pentru siguranța pacienților și, în consecință, are acces la date nemascate despre toate evenimentele adverse. Dacă există dovezi ale unei rate crescute de evenimente adverse în rândul beneficiarilor de tratament, ar putea fi efectuată o analiză suplimentară pentru a determina corelații sau predictori ai rezultatului nefavorabil și pot fi făcute recomandări pentru modificarea criteriilor de intrare sau a procedurilor de studiu. Aceste forme de analize de siguranță pot fi efectuate cu un impact minim asupra puterii generale a studiului, dar testarea repetată a obiectivului principal de eficacitate poate avea implicații semnificative, așa cum se discută în secțiunea următoare.

Una dintre cele mai importante activități potențiale ale DSMC este de a face recomandări pentru a studia conducerea cu privire la întreruperea prematură a unui studiu clinic. Studiile pot fi oprite devreme din cauza dovezilor de rău, a eficacității stabilite în mod concludent sau a inutilității. Dovezile definitive că noua terapie testată este nesigură este un motiv evident pentru oprirea prematură a unui studiu. În schimb, dacă există dovezi clare ale unui efect benefic al tratamentului, este în interesul populației generale ca terapia să fie disponibilă tuturor pacienților calificați. În cele din urmă, dacă un studiu are șanse minime de a produce vreun rezultat semnificativ, este important să puteți informa subiecții despre această inutilitate și să opriți studiul. Recomandările DSMC sunt deci decizii complexe care integrează o multitudine de intrări; în consecință, regulile stricte de oprire nu sunt practice. Cu toate acestea, procedurile statistice predefinite pentru evaluarea tendințelor negative și pozitive, precum și inutilitatea în continuarea unui proces, sunt esențiale pentru a oferi baza acestor decizii. Testele statistice utilizate în analizele intermediare au o serie de provocări: în primul rând, trebuie să abordeze problema costului statistic al testărilor repetate. În al doilea rând, ele trebuie să fie concepute pentru a aborda întrebarea specifică; testele care pot fi aplicabile deciziei de a opri un studiu pot să nu fie cele mai adecvate pentru a evalua inutilitatea continuării unui studiu. În al treilea rând, trebuie să existe o metodă de extrapolare dintr-un set de date incomplet.

Testarea repetată a unei ipoteze crește probabilitatea unui rezultat fals-pozitiv.62 Acest principiu fundamental al statisticii are ramificații importante pentru analizele intermediare în studii. De exemplu, dacă sunt efectuate cinci analize intermediare cu a = 0,05, atunci eroarea fals pozitivă este de aproape 15% sau de trei ori mai mare decât eroarea standard acceptabilă. Astfel, pentru a ține seama de aceste teste repetate ale ipotezei studiului, au fost

dezvoltate mai multe metode. Procedura generală în aceste analize intermediare este de a crea, fie în mod arbitrar, fie prin modelare statistică, o graniță critică față de care să se compare valoarea statistică de test a studiului la analiza intermediară (Z). Dacă Zj al studiului a depășit granița, atunci ipoteza nulă poate fi respinsă (Figura 39-4).63 Cel mai frecvent utilizat

Au fost utilizate o serie de proceduri secvenţiale de grup, variind de la selecţia ad-hoc a unei valori critice ridicate selectate arbitrar, astfel încât atunci când se fac ajustări finale pentru teste repetate, nivelul final a este protejat (metoda Haybittle-Peto64), până la metode mai precise de garantare a unei erori precise de tip I (vezi Figura 39-4). Metoda secvenţială de grup O'Brien-Fleming are o probabilitate foarte scăzută de a accepta ipoteza nulă la începutul procesului, dar a la punctul de testare intermediar (a,) crește odată cu analizele ulterioare pentru a fi aproape egal cu a global la ultima analiză. 0,00001, iar a5 este 0,046. Această metodă are avantajul de a proteja împotriva întreruperii premature a studiului la analizele intermediare timpurii, pentru care există relativ puține evenimente, și totuși permite posibilitatea de terminare pentru rezultate hotărât negative. Au fost dezvoltate și alte abordări pentru a permite o mai mare flexibilitate în momentul și frecvența analizelor intermediare și pentru a limita în continuare eroarea generală de tip I.67

Analiza puterii condiționate sau reducerea stocastică este o încercare de a prezice probabilitatea ca ipoteza nulă să fie în cele din urmă respinsă dacă este atinsă dimensiunea dorită a eșantionului, conform datelor acumulate până la acel moment.68 Dacă probabilitatea ca procesul să fie pozitiv sau negativ este foarte scăzută, se poate lua decizia de a opri studiul înainte de finalizare. În practică, totuși, astfel de reguli de oprire a inutilității se aplică cel mai frecvent capacității studiului de a demonstra un beneficiu semnificativ.

Aceste abordări folosesc adesea limite de oprire simetrice (adică aceleași limite sunt aplicate atât pentru un rezultat negativ, cât și pentru un rezultat pozitiv), dar deciziile clinice pot fi asimetrice. Mulți investigatori și membri DSMC sunt dispuși să înscrie mai mulți pacienți pentru a stabili în mod clar eficacitatea unei noi terapii (o limită superioară relativ ridicată), dar sunt mai puțin confortabili, permițând continuarea unui studiu dacă există o sugestie puternică de vătămare (un prag mai scăzut pentru întrerupere). Limitele de oprire asimetrice sunt o încercare de a ține cont de nivelul de îngrijorare al investigatorilor cu privire la siguranța noii terapii.69 De exemplu, în studiul MERIT-HF al metoprololului XL – care a fost efectuat într-un moment în care existau îngrijorări semnificative cu privire la siguranța administrării de p-blocante la pacienții cu insuficiență cardiacă – cercetătorii au folosit procedurile asimetrice de la început70.

Metodele statistice tocmai descrise oferă o bază pe care un DSMC își poate construi decizia dacă să recomande continuarea sau încetarea unui studiu, dar ele reprezintă doar o contribuție la o structură foarte complicată. Alte elemente importante de luat în considerare includ evaluarea comparabilității grupurilor pentru variabilele de referință; asigurarea faptului că evaluarea obiectivului a fost imparțială; verificarea aderenței pacientului; căutarea coerenței interne prin căutarea concordanței cu alte rezultate și între subgrupuri;

verificarea consistenței externe în comparație cu mecanismele de acțiune cunoscute și rezultatele altor studii sau agenți similari din aceeași clasă; asigurarea faptului că durata urmăririi a fost adecvată pentru luarea unei decizii; și luând în considerare potențialul efect public al încetării sau continuării procesului. Odată ce toți acești factori sunt integrați, DSMC încearcă să ia o decizie pe baza protejării siguranței pacientului și a respectării integrității științifice a studiului clinic.

Obiectiv sau Comitetul pentru evenimente clinice

Comitetul final, sau comitetul pentru evenimente clinice, este menit să abordeze variabilitatea considerabilă care există între medicii curători, spitale, regiuni, țări și continente în ceea ce privește practica clinică și definițiile evenimentelor. Avantajul major al unui comitet de evenimente clinice este

FIGURA 39-4 Limite de oprire asimetrice (simboluri solide) pentru statistica normală standardizată cu cinci analize intermediare în care s-au folosit două metode secvențiale de grup [O'Brien-Fleming (pătrate violet solide) și Hay-bittle-Peto (triunghiuri portocalii solide)]. A cincea analiză este analiza finală a studiului, iar în acest exemplu, limita pentru respingerea ipotezei nule (Ho) pentru beneficiu (o valoare Zi pozitivă) este mai strictă decât limita pentru demonstrarea prejudiciului. Liniile întrerupte A, B și C (simboluri deschise) reprezintă încercări ipotetice. În studiul A (cercuri deschise, linie albastră), sugestia timpurie a beneficiului dispare rapid, astfel încât la a treia sau a patra analiză intermediară, un comitet de monitorizare a datelor și a siguranței (DSMC) ar putea lua în considerare încheierea timpurie a studiului pentru a evita daune. În încercarea B (romane deschise, linie roșie), rezultatul se apropie și de o limită la a treia analiză intermediară, dar de data aceasta pentru beneficiu. Studiul poate fi continuat după a treia analiză, dar este întrerupt pentru beneficii după a patra analiză. Rezultatele studiului C (pătrate deschise, linie verde) rămân neutre pe parcursul întregului studiu; este posibil ca o analiză a puterii condiționate să sugereze la a patra analiză intermediară că au existat puține șanse ca procesul să producă un rezultat semnificativ și că procesul ar putea fi oprit pentru inutilitate, în funcție de definițiile prespecificate. (Adaptat după Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamentals of clinical trials, ed 3, New York, 1998, Springer-Verlag. Cu permisiunea Springer Science+Business Media.)

că poate standardiza definițiile și interpretarea evenimentelor clinice, ceea ce crește validitatea și comparabilitatea rezultatelor studiului. Capacitatea de a valida obiectivele într-o manieră oarbă este foarte importantă în evaluarea obiectivelor care sunt dificil de adjudecat (de exemplu, modul de deces) sau obiective „mai blânde” (de exemplu, infarct miocardic sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă). De exemplu, obiectivul final al studiului OVERTURE28 a inclus doar spitalizările pentru insuficiență cardiacă în care pacienții au avut nevoie de medicamente intravenoase, ca mijloc de a impune o severitate mai mare a bolii pentru evenimentul de spitalizare specific bolii. Din nefericire pentru studiu, terapia diuretică orală agresivă este standardul de îngrijire în unele regiuni și, în

consecință, unele internari pentru insuficiență cardiacă nu au luat în considerare pentru obiectivul final. Deși unii sponsori ai studiului preferă să nu fie adjudecat în orb de către un comitet de evenimente clinice din cauza cheltuielilor suplimentare implicate, există dovezi clare ale efectelor pozitive ale comitetelor de evenimente clinice asupra validității generale a studiului.71

Investigatorii site-ului

Investigatorii de șantier și asistentele coordonatoare sunt persoanele care fac studiul să funcționeze, prin înscrierea pacienților, îngrijirea și urmărirea acestora, completarea formularelor de raport de caz și observarea

582 pentru efecte adverse importante sau alte efecte. Ca și în cazul sponsorului unui studiu, anchetatorii de la fața locului au, de asemenea, responsabilități specifice pe care le-am definit de FDA, care includ asigurarea faptului că o investigație este efectuată în conformitate cu declarația investigatorului semnată, planul de investigație și reglementările aplicabile; protejarea drepturilor, siguranței și bunăstării subiecților aflați în grija investigatorului CH 39; controlul drogurilor aflate în anchetă; și obținerea consimțământului informat de la participanții la studiu. Anchetatorii trebuie să aibă, de asemenea, un grad ridicat de integritate, mai ales în fața stimulentelor financiare și a presiunii continue din partea conducerii studiului, a centrului coordonator și a sponsorului pentru a înscrie cât mai mulți pacienți cât mai repede posibil.

Maximizarea înscrierii la studii este o provocare substanțială și în continuă creștere. Pentru a obține rezultate utile, un RCT mare în insuficiența cardiacă trebuie să înscrie un număr mare de pacienți care au o boală cronică și adesea debilitantă într-un experiment uman care poate duce la inconveniente sau disconfort semnificative, fără nicio garanție a beneficiului individual. Aproape invariabil, proiecțiile inițiale cu privire la rata de înscriere sunt prea optimiste, în comparație cu momentul în care studiul este de fapt efectuat. Pentru ca studiul să se termine cu succes, eforturile anchetatorilor, ale coordonatorilor studiului și ale altor personal clinic la locul de studiu trebuie să fie susținute și în curs de desfășurare. Cerințele de reglementare din ce în ce mai complexe și rambursarea diminuată pentru cercetarea clinică au exacerbat dificultatea înrolarii pacienților în studiile privind insuficiența cardiacă în Statele Unite și Europa de Vest. Proporția pacienților în studii internaționale mari înrolați în alte părți ale lumii, în special în Europa de Est, America de Sud, India și China, a crescut în consecință dramatic. Deși această globalizare crescândă a studiilor clinice sporește potențial generalizarea rezultatelor, ea introduce, de asemenea, preocupări substanțiale. Pentru agențiile de reglementare, cum ar fi FDA, există incertitudine în modul de interpretare a datelor din studiile clinice care au fost colectate în principal de la pacienți cu medii genetice diferite, afecțiuni comorbide diferite, comportamente de sănătate diferite și îngrijiri medicale diferite. În plus, considerente etice impun ca lumea în curs de dezvoltare să nu fie folosită pentru a oferi subiecți de cercetare pentru a investiga terapii care sunt apoi comercializate în principal în Statele Unite la prețuri care le-ar face dificil de obținut în

țările în curs de dezvoltare. Această problemă a primit o atenție substanțială atât în mass-media, cât și în comunitatea științifică.72-73

Subiecte de studiu

Pacienții care sunt de acord să participe la RCT sunt de acord să sufere posibile inconveniente, disconfort și, adesea, riscuri prost definite în scopul obținerii de cunoștințe generalizabile. Motivațiile pacienților de a participa la cercetarea clinică au fost studiate pe larg.74 Mulți pacienți care participă la studiile clinice fac acest lucru cu așteptarea că participarea le va fi benefică, fie prin intervenția la studiu în sine, fie prin atenția medicală mai mare asociată cu participarea la studiu; alții fac acest lucru în primul rând din cauza unui sentiment de altruism.75-70 Indiferent de motivația lor pentru participare, participanții la studiile clinice ar trebui tratați cu cel mai mare respect și recunoștință. Dorința lor de a participa la experimentul uman al unui studiu clinic ajută la furnizarea de dovezi pentru avansarea cunoștințelor științifice și îmbunătățirea practicii medicinei pentru toți pacienții.

ÎNCERCĂRI CONTROLATE ALEATORIZATE ÎN CONTEXTUL DEZVOLTĂRII MEDICAMENTELOR: STUDII DE TRANZIȚIE

Deși multe dintre problemele discutate sunt generalizabile la toate tipurile de studii clinice, o mare parte din discuția anterioară s-a concentrat pe RCT-uri mari, multicentrice, cu obiective clinice, care sunt tipurile de studii pivot care oferă dovezi în sprijinul aprobării de reglementare și a utilizării clinice a medicamentelor. Cu toate acestea, este important că aceste încercări definitive reprezintă sfârșitul unui proces lung de dezvoltare. Programele de dezvoltare de noi terapii au fost în mod tradițional împărțite în trei faze, fiecare cu obiective distincte și probleme potențiale în proiectarea studiului pentru fiecare. Scopul studiilor de fază I este de a evalua siguranța unei noi terapii la om, cu obiectivele specifice de a caracteriza metabolismul, farmacocinetica, farmacodinamia, raportul doză-răspuns, tolerabilitatea și posibilele efecte secundare limitând doza ale terapiei înainte de investigații suplimentare. Dimensiunea acestor studii variază foarte mult, dar în general variază de la 20 la 80 de pacienți. În studiile de fază II, doza și eficacitatea terapiei sunt evaluate pentru una sau mai multe indicații specifice la pacienții care au condiția de interes și sunt determinate efectele secundare comune pe termen scurt și riscurile asociate cu medicamentul. În termeni pragmatici, studiile de fază II sunt esențiale în definirea dozei care trebuie utilizată în studiile mai mari de fază III și pentru a confirma dovada conceptului terapiei testate, precum și pentru a oferi informații cu privire la amploarea efectului care urmează să fie studiat. Din cauza timpului limitat și a resurselor financiare disponibile în general în această fază a investigației, aceste studii pot evalua un număr și o gamă limitată de doze și pot utiliza obiective surogat pentru rezultatele clinice. Studiile de fază III sunt studii mari concepute pentru a demonstra în mod convingător eficacitatea terapiei, pentru a oferi informații de siguranță pentru o evaluare mai completă a raportului beneficiu-risc și pentru a defini, în cele din urmă, modul în care ar trebui utilizată terapia. Aceste studii includ adesea de la câteva sute la mii de pacienți.

Deși aceste faze ale investigației sunt utile pentru a discuta despre designul și obiectivele studiului, unele puncte referitoare la această paradigmă trebuie reținute. Aceste faze nu reprezintă un plan care să garanteze aprobarea reglementară a terapiei; mai degrabă, ele servesc drept ghid cu privire la tipurile de informații pe care agențiile de reglementare le solicită pentru a evalua o nouă terapie. O terapie poate fi deja cunoscută ca fiind eficientă pentru o altă indicație, adesea asociată (de exemplu, hipertensiune arterială, infarct miocardic), iar în acest caz, evaluarea ei în insuficiența cardiacă poate implica un singur studiu de fază III. În consecință, majoritatea producătorilor de produse farmaceutice și de dispozitive intră în discuții cu FDA și alte agenții de reglementare devreme în cursul dezvoltării și din nou înainte de a efectua studii de fază III, atât pentru a se asigura că abordările lor sunt susceptibile de a fi acceptabile pentru aprobare, dacă sunt pozitive, cât și pentru a minimiza riscul pentru subiecții participanți. Distincția dintre studiile de fază II și faza III a devenit progresiv neclară și au fost dezvoltate noi modele de studii pentru a trece rapid de la studiile de fază II și faza III și totuși să păstreze o mare parte din arhitectura studiului.

Etapele inițiale în procesul de dezvoltare clinică sunt menite să ofere o punte între principiile științifice de bază care sugerau că astfel de terapii ar putea fi utile și studiile definitive care conving investigatorii că terapia poate influența în mod benefic rezultatele la o populație de pacienți. Această tranziție „de la bancă la noptiere” este complicată de numeroși factori, dar în cele din urmă necesită confirmarea faptului că terapia funcționează la oameni în modul intenționat (adică, dovada conceptului) și determinarea dozelor adecvate pentru a permite testarea mai pe scară largă a ipotezelor (adică, selecția dozei). Aceste studii au fost adesea considerate studii de fază II, dar în scopul acestei discuții, ele sunt denumite studii de tranziție, pentru a sublinia rolul lor în a servi ca o tranziție de la descoperirea de bază la evaluarea pe scară largă a eficacității. Diverse abordări ale acestor pași critici în evaluarea noilor terapii sunt rezumate în Tabelul 39-1.77

Selecția pacienților pentru aceste studii de tranziție este foarte influențată de obiective, astfel încât să se optimizeze posibilitatea de a demonstra diferențe semnificative între

terapia și grupul de control (fie placebo, fie stare de control activ). Criteriile de includere și excludere pentru aceste studii sunt de obicei mult mai restrictive decât în studiile ulterioare, mai mari. Selecția se bazează pe prezența unui aspect deosebit de relevant al caracteristicilor fiziopatologice sau a mecanismului insuficienței cardiace (de exemplu, concentrații neurohormonale crescute), manifestare mai severă a unui anumit simptom sau probabilitate mai mare pentru o îmbunătățire (de exemplu, toleranță limitată la efort) sau risc mai mare pentru un anumit efect advers sau problemă legată de siguranță (de exemplu, aritmii ventriculare). Multe protocoale se concentrează pe definirea pacientului „ideal” pentru terapie, sub presupunerea că, dacă terapia nu este eficientă la acest pacient ideal, nu ar fi eficientă sau sigură în alte populații de pacienți. Avantajul acestor populații îmbogățite este că ratele mai mari de evenimente pot depăși dimensiunea relativ mică a eșantionului din aceste studii de tranziție. Dezavantajul acestor grupuri definite restrâns este că deseori nu sunt reprezentative pentru populația mai largă în care va fi efectuat studiul următor și,

prin urmare, au o valoare predictivă limitată pentru acel cadru. În plus, selectarea pacientului „ideal” necesită un grad de înțelegere a mecanismelor care stau la baza atât a medicamentului, cât și a caracteristicilor patofiziologice ale insuficienței cardiace, o înțelegere care poate fi indisponibilă. În ciuda acestor limitări, abordarea selecției pacienților îndreptată spre includerea unei populații îmbogățite este cea mai favorabilă pentru aceste studii de tranziție.

Selectarea intervalului de doză și a obiectivelor în studiile de tranziție

Un obiectiv cheie al studiilor de tranziție a noilor terapii este de a identifica doza cea mai potrivită pentru a fi utilizată în studii mai mari. Selectarea intervalului adecvat de doză este limitată de două limite. Limita superioară este de obicei definită de profilul de siguranță al medicamentului (doza maxim tolerată), iar limita inferioară este de obicei definită de eficacitate (doza minim eficientă). O abordare comună, în special dacă se cunosc puține informații despre intervalul de doză, este un design de doză crescătoare. Alternativ, poate fi invocat un proiect paralel în care sunt studiate multe grupuri de doze pentru a determina doza optimă. Cu toate acestea, cu cât grupurile de dozare sunt mai numeroase, cu atât este mai dificil să se demonstreze diferențe semnificative de eficacitate sau siguranță, cu excepția cazului în care dimensiunea eșantionului este substanțială. Din multe motive, în primul rând economice, este rar ca cercetătorii studiului să investigheze o gamă cu adevărat largă de doze. Din cauza acestor provocări, abordările mai noi ale designului studiului (discutate în secțiunea următoare) au evoluat pentru a include o gamă largă de doze care se bazează pe extrapolările cele mai bine informate atât din datele animale, cât și din datele farmacologice umane (de preferință la pacienții cu insuficiență cardiacă), dar prevăd renunțarea la condițiile de dozare pe măsură ce studiul continuă.

Studiile de tranziție sunt de obicei mai mici decât studiile definitive de fază III și, ca atare, rareori au putere suficientă pentru a utiliza obiectivele clinice. Selectarea efectelor surogat adecvate, așa cum a fost definit anterior, este, prin urmare, un aspect cheie al proiectării studiilor tranziționale. Căutarea de obiective surogat utile în insuficiența cardiacă a fost plină de dificultăți și, în prezent, nu există obiective surogat universal acceptate pentru această afecțiune. În general, potențialele surogate utilizate în studiile tranziționale se pot concentra pe variabile fiziologice, compozite clinice sau siguranță, fiecare dintre acestea fiind discutată după cum urmează.

În multe studii de tranziție, variabile fiziologice, cum ar fi măsurători hemodinamice, fracție de ejecție sau niveluri ale unui biomarker (de exemplu, peptide natriuretice), sunt utilizate ca obiective. Astfel de obiective sunt teoretic atractive deoarece par să reflecte mecanismul de bază al efectului medicamentului; de exemplu, medicamentele inotrope funcționează prin creșterea debitului cardiac și, prin urmare, modificările hemodinamice par a fi un efect surogat adecvat. Totuși, această abordare presupune un nivel de înțelegere atât a mecanismului de acțiune a medicamentului, cât și a fiziologiei insuficienței cardiace; această înțelegere lipsește adesea. În plus, eficacitatea și siguranța medicamentelor pot implica mecanisme foarte diferite și, prin urmare, medicamentele care maximizează un efect fiziologic legat de eficacitate (de exemplu, debitul cardiac) pot avea o rată inacceptabilă de

efecte adverse (de exemplu, aritmii). Istoria dezvoltării medicamentelor în insuficiența cardiacă conține numeroase exemple de medicamente care au fost dezvoltate pe baza maximizării surogatelor fiziologice, dar care au eșuat în studii mai mari din cauza unor efecte adverse neprevăzute.

584 de efecte. De exemplu, blocarea efectelor factorului de necroză tumorală a cu etanercept a avut o plauzibilitate biologică clară I și s-a dovedit că crește surogat fiziologic al fracției de ejecție în studiile de tranziție. a conceptului pe care l-au abordat aceste medicamente; mai degrabă, a fost atribuită unor efecte adverse potențiale nerecunoscute. Obiectivele mecanice rămân atractive în măsura în care oferă o justificare pentru aplicarea terapiei la pacienții cu insuficiență cardiacă. Dacă mecanismele specifice sunt suficient de bine definite la om și rezultatele sunt interpretate cu precauție adecvată, studiile mecaniciste de tranziție pot oferi totuși o bază pe care să se selecteze un interval de doză pentru studiile ulterioare.

O a doua categorie de obiective în studiile de tranziție sunt măsurile de eficacitate clinică. În măsura în care astfel de măsuri reflectă adesea simptomele pacientului și starea funcțională, acestea nu sunt adevărate obiective surogat, dar servesc adesea acestui scop în studiile de tranziție. Atunci când sunt utilizate în studii de tranziție, mai multe obiective clinice sunt adesea combinate într-un singur compozit pentru a clarifica efectul clinic general al unei anumite terapii. Astfel de obiective pot include măsuri ale evenimentelor clinice (în special agravarea insuficienței cardiace, spitalizări și deces), completate de evaluări ale toleranței la efort, simptomelor sau calității vieții. Avantajul acestor obiective este că sunt relevante clinic. Cu toate acestea, dimensiunea unor astfel de studii, durata scurtă de urmărire și ratele relativ scăzute ale evenimentelor exclud de obicei selecția uneia dintre aceste măsuri ca obiectiv principal pentru studiile tranziționale și rareori ating semnificația statistică. În absența acestei rigoare statistice, micile diferențe dintre grupuri și tendințele nesemnificative ale acestor evaluări trebuie interpretate cu atenție. Această interpretare subiectivă este adesea complicată de rezultate care demonstrează tendințe contradictorii, ceea ce limitează și mai mult utilitatea oricăror concluzii privind dozarea și proiectarea studiilor ulterioare mai mari. În plus, aceste studii se bazează pe presupunerea că măsurile de eficacitate clinică sunt predictive pentru măsurile de rezultat clinic mai importante, cum ar fi morbiditatea și mortalitatea. Din păcate, această presupunere a fost incorectă în numeroase cazuri. De exemplu, medicamentele inotrope, cum ar fi milrinona, par să îmbunătățească simptomele, dar au un efect advers asupra ratei mortalității. În schimb, mulți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și p-blocante nu au îmbunătățit toleranța la efort, dar au îmbunătățit prognosticul. În cele din urmă, aceste tipuri de obiective nu oferă nicio informație cu privire la raportul final beneficiu-risc al terapiei, care este necesar pentru evaluarea cu adevărat a eficacității.

A treia categorie de efecte în studiile tranzitorii se concentrează pe probleme de siguranță. În aceste studii, fie una sau mai multe dintre potențialele probleme de siguranță pertinente sunt selectate ca obiectiv, cu scopul de a determina doza cu cel mai bun profil pentru evenimentele adverse. Exemple de aceste obiective includ aritmii, hipotensiune arterială,

disfuncție renală, anomalii electrolitice și alte efecte secundare care limitează doza specifice terapiei. Această abordare este o încercare de a aborda în mod direct îngrijorarea ridicată de programele anterioare de dezvoltare a medicamentelor, în care eșecul de a recunoaște efectele adverse grave a dus la expunerea a mii de pacienți la un risc crescut și la încetarea definitivă a programului de dezvoltare. Aceste studii pot fi capabile să ajute la selectarea dozelor, dacă există probleme marcate de siguranță, iar anchetatorii și sponsorul sunt dispuși să accepte un grad semnificativ de incertitudine cu privire la aceste estimări de siguranță. Din păcate, aceste studii cad, de asemenea, pradă limitărilor notate anterior: studiile sunt, în general, prea mici, cu durate scurte de urmărire pentru a oferi dovezi definitive fie despre siguranță, fie despre rău. În plus, se presupune că doza eficientă din punct de vedere clinic este deja cunoscută și nu se presupune nicio diferență importantă în eficacitate între dozele selectate pentru studiul de siguranță. După cum sa discutat anterior, aceste studii de siguranță, de asemenea, nu oferă informații despre echilibrul general al siguranței și eficacității terapiei. Indiferent de obiectivul selectat, totuși, orice studiu de dimensiuni rezonabile ar trebui să aibă o monitorizare independentă, fără oarbă, pentru a proteja siguranța subiecților, cum ar fi un DSMC independent.

ABORDARI NOI PENTRU PROIECTAREA TESTURILOR CLINICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACA

O problemă fundamentală pentru dezvoltarea medicamentelor în insuficiența cardiacă este că, dintre medicamentele care au progresat cu succes prin studiile de fază II, puține s-au dovedit efectiv eficiente în studii mai mari și mai definitive. Imperativul de a dezvolta strategii de dezvoltare mai noi, mai eficiente și mai economice este clar, dar potențialele soluții sunt limitate de natura insuficienței cardiace. Procesele fiziopatologice ale insuficienței cardiace sunt multifactoriale și foarte integrate, ceea ce duce atât la dificultăți considerabile în prezicerea răspunsului la o terapie, cât și la o probabilitate mare de efecte nedorite. Această variabilitate crește dificultatea de a trage concluzii valide din studiile pilot mici. Mulți pacienți cu insuficiență cardiacă sunt în vârstă și au alte afecțiuni comorbide; astfel, riscurile concurente care pot să nu existe pentru alte stări de boală sunt prezente în insuficiența cardiacă. În plus, având în vedere eficacitatea dovedită a terapiilor disponibile în prezent, cum ar fi p-blocantele și inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei, rata generală a evenimentelor la pacienții cu insuficiență cardiacă este în scădere, ceea ce necesită un număr progresiv mai mare de subiecți pentru a demonstra diferențe semnificative. Ca în orice știință experimentală în care sunt prezenți factori dinamici multipli, studiile clinice se adaptează la aceste schimbări. Anterior, această adaptare a fost realizată într-o manieră mai puțin formală, ceea ce a subminat adesea capacitatea unui studiu de a furniza inferențe statistice valide. În știința clinică contemporană, există noi abordări pentru a modifica studiile, astfel încât acestea să poată răspunde la informații dinamice, care pot fi clasificate în linii mari drept modele adaptive.81

Designul adaptiv al unui studiu clinic este „un design care permite adaptări sau modificări ale unor aspecte ale studiului după inițierea acestuia, fără a submina validitatea și integritatea studiului.”82 Pot fi descrise trei tipuri generale de adaptare. În adaptarea

proiectată prospectiv, există un plan specificat de protocol pentru utilizarea tehnicilor de adaptare pentru a modifica studiul. Exemplele de adaptare prospectivă includ modele de studii secvențiale, analize intermediare pentru a aplica reguli de oprire predefinite pentru beneficii, vătămări sau inutilitate sau pentru reestimarea dimensiunii eșantionului. Aplicarea tehnicilor statistice contemporane, cum ar fi probabilitățile condiționate, permite construirea prospectivă a granițelor ca bază pentru regulile de oprire, care nu numai că protejează bunăstarea pacientului, ci și scutesc sponsorul și pacienții de sarcini suplimentare atunci când un studiu este inutil. Adaptarea continuă sau ad-hoc include ajustarea criteriilor de includere și excludere, a dozei sau a regimului de dozare și a duratei de tratament sau de urmărire. Aceste modificări pot introduce părtinire, în măsura în care populația țintă, intervenția în sine sau ambele sunt modificate de aceste modificări. Deși metodele statistice care să țină seama de aceste modificări pot ajuta la păstrarea validității științifice, modificările substanțiale din mijlocul studiului introduc aproape întotdeauna complicații în analiza și interpretarea rezultatelor studiului. Designul adaptiv retrospectiv este cel mai flexibil, dar și cel mai vulnerabil la părtinire și la subminarea validității unui studiu. Exemplele de adaptare retrospectivă (dar înainte de demascare) includ schimbarea obiectivelor primare sau a altor obiective și schimbarea ipotezei de la superioritate la non-inferioritate sau invers.

Metodele adaptive au fost aplicate pe scară largă în studiul oncologiei, dar rareori în studiul insuficienței cardiace. Din cauza eficienței potențiale a acestor metode, totuși, ele vor fi, probabil, implementate în studiile de insuficiență cardiacă mai frecvent în viitor. Unele exemple includ randomizarea adaptivă, ipotezele adaptative și schimbarea tratamentului, precum și unele modele specifice de studii adaptative. În randomizarea adaptivă, pot fi utilizate diverse metode pentru a ajusta probabilitatea ca un subiect să fie repartizat aleatoriu unei anumite afecțiuni a studiului în funcție de unele caracteristici ale pacienților înrolați anterior. Această tehnică poate echilibra variația în cadrul populației înscrise în ceea ce privește aspecte precum locul de investigare sau covariate, cum ar fi condițiile comorbide, vârsta și sexul. Pentru studiile în care există preocupări etice cu privire la condițiile de tratament, tehnicile de randomizare adaptivă pot aloca pacienții la cele mai adecvate grupuri de tratament pe baza răspunsului pacienților anteriori.83 Aceste tehnici au implicații pentru testarea ulterioară a ipotezelor și determinarea dimensiunii eșantionului, dar există metode de ajustare pentru aceste adaptări în randomizare. Ipotezele adaptative, în care ipoteza studiului este adaptată la tabloul clinic în evoluție, includ încorporarea datelor din alte studii pentru a ghida studiul luat în considerare, pentru a include noi doze ale tratamentului studiat sau pentru a face modificări conform recomandărilor DSMC.84 În cele din urmă, tehnicile adaptative pentru evaluarea schimbării tratamentului se pot dovedi utile și în studiile viitoare cu insuficiență cardiacă. Această tehnică este deosebit de utilă în studiile de control activ cu grupuri paralele, în care pacienții sunt repartizați aleatoriu fie la starea de control activ, fie la starea medicamentului de studiu și li se permite să treacă de la un tratament la altul pentru lipsa de răspuns sau dovezi de progresie a bolii.85-80 Aplicațiile potențiale includ studiile AHF, în care acuitatea și severitatea simptomelor împiedică un adevărat control fără terapie și mulți pacienți pot schimba condițiile.

Au fost, de asemenea, utilizate diverse abordări adaptative pentru proiectarea studiilor tranzitorii ale noilor terapii ale insuficienței cardiace.87-88 Un proiect care primește o atenție sporită este designul „drop-the-loser” sau select-drop, design pentru selecția dozei sau studiile de fază III cu mai multe condiții.89,90 Aceste modele au fost descrise inițial în contextul studiilor de terapie a cancerului și abordarea diferitelor doze de tratament și abordarea diferitelor regimuri de abordare a problematicii diferitelor doze. agenți.91-93 În acest design, pacienții sunt repartizați aleatoriu la unul dintre câteva regimuri de tratament diferite sau la o condiție de control placebo/terapie standard și, adesea cu utilizarea unui obiectiv combinat, fiecare grup în care tratamentul eșuează în comparație cu grupul de control este renunțat secvențial până când este selectat un regim. Acest efect poate încorpora atât măsuri de eficacitate, cât și de siguranță sau evenimente adverse ca reguli de oprire pentru grupuri. Mai multe metode de alocare adaptativă a pacienților în studiile de creștere a dozei pot fi, de asemenea, utilizate pentru a minimiza expunerea pacienților la efectele adverse, maximizând în același timp tratamentul cu doze potențial eficiente. Două dintre aceste metode includ metoda de reevaluare continuă94 și o abordare hibridă frecventist-bayesiană.95 Au fost dezvoltate metode statistice pentru aceste modele de grup secvențial90, iar cercetarea statistică a încorporat analizele bayesiene și teoria deciziei.97-99.

O limitare potențială semnificativă a aplicării acestei abordări la studiile de stabilire a dozei este că informațiile relevante despre agentul studiat pot fi indisponibile, în măsura în care fiecare grup este analizat independent și astfel informațiile despre modelul general de răspuns la doză se pot pierde. Unii cercetători au sugerat utilizarea unei combinații planificate prospectiv de grupuri active pentru comparații în studiile de tranziție; alții au căutat să utilizeze datele de la grupuri cu doze multiple prin dezvoltarea curbelor de răspuns la doză în ceea ce privește rezultatele de interes pentru a selecta dozele adecvate. Cu toate acestea, modelele select-drop 585 au avantajul de a compara multe doze prin utilizarea obiectivelor clinice cu potențialul de a produce mai multe informații relevante din punct de vedere clinic, în timp ce înrolează mai puțini pacienți. Aceste avantaje sunt cele mai evidente în studiile care sunt concepute pentru a combina studiile de faza II și III. Un exemplu de

designul combinat de fază II/III este studiul cu glicoproteina trombocitară CH 39 IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor cu ajutorul terapiei Integrilin (PURSUIT)100,101, în care o analiză intermediară prespecificată nu a evidențiat nicio dovadă semnificativă a unui profil de siguranță inacceptabil în starea de doză mare, astfel încât starea de doză scăzută a fost scăzută. Studiul PURSUIT a avut rezultate pozitive de eficacitate cu condiția cu doze mari care a condus în cele din urmă la aprobarea FDA a medicamentului. Un exemplu mai recent include studiul randomizat controlat cu placebo al antagonistului selectiv al receptorilor de adenozină A1 KW-3902 pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă acută și supraîncărcare de volum pentru a evalua efectul tratamentului asupra congestiei și funcției renale (PROTECT) programul de fază II/III, constând din două studii secvențiale ale efectului liniei AHF la pacienții cu rolofyl-line. Studiul pilot PROTECT34 a demonstrat

rezultate clinice îmbunătățite și a furnizat informații cruciale pentru selectarea dozelor și a permis o tranziție relativ simplă la studiul PROTECT de fază III.

Designul combinat al studiului de fază II/III are o serie de avantaje, inclusiv înscrierea continuă în ambele faze ale studiului, cu eficiența potențială a timpului în consecință și capacitatea de a aplica datele de rezultat de la pacienții care se aflau în etapa II a studiului la obiectivul primar de fază III. Cu toate acestea, în acest design combinat, poate fi dificil să se efectueze studiul cu mai mult de trei sau patru grupuri, ceea ce limitează capacitatea de a explora o gamă completă de răspuns la doză. În plus, există mai puțină flexibilitate în evaluarea obiectivelor secundare, criteriile de includere și excludere trebuie să fie suficient de ample pentru un studiu de fază III la scară largă, iar procedurile utilizate pentru selectarea dozei adecvate pot complica evaluarea obiectivului primar. Dacă evaluările de siguranță sunt utilizate pentru a ghida selecția dozei, atunci este posibil ca doza cea mai eficientă să nu fie selectată, în timp ce dacă criteriile de selectare a dozei în etapa de tranziție a studiului includ evaluări ale eficacității, atunci dimensiunea eșantionului întregului studiu trebuie să fie mărită sau trebuie făcută o ajustare la totalul o eroare sau ambele. Se speră că aceste abordări și alte abordări mai noi pentru proiectarea studiilor clinice de tranziție vor ajuta la abordarea provocărilor specifice în stabilirea dovezii de concept și selectarea dozei pentru noi agenți terapeutici în insuficiența cardiacă.

La baza multor dintre aceste progrese în proiectarea adaptivă se află aplicarea analizei bayesiene.102 Abordările bayesiene diferă fundamental de metodele tradiționale, frecventiste. În modelul frecventist, parametrii trebuie priviți ca fix, astfel încât probabilitățile observațiilor experimentale să poată fi calculate. Acest model explică de ce schimbarea designului studiului (sau a parametrilor unui studiu) ridică astfel de dificultăți pentru analiza frecventistă. De îndată ce parametrii sunt modificați, baza pentru inferența statistică este subminată. Cu toate acestea, în abordarea bayesiană, toate componentele procesului, toată incertitudinea, sunt măsurate prin probabilități, calculate din factorii cunoscuți din studiu. Astfel, există mai multă flexibilitate în aceste abordări pentru a se adapta la schimbările în designul studiilor clinice. Abordarea bayesiană încorporează actualizarea continuă a modelelor pe măsură ce informațiile devin disponibile, dar poate necesita o putere semnificativă a computerului și modele matematice complexe. Potențialul complet al acestei abordări statistice nu a fost realizat într-un program de dezvoltare clinică până în prezent, dar există un entuziasm tot mai mare atât în comunitatea de cercetare103, cât și în agențiile de reglementare104,105 pentru acest model. Figura 39-5 oferă un exemplu despre modul în care un program poate fi proiectat pentru a încorpora unele dintre abordările noi tocmai descrise.100

Atribuiți aleatoriu pacienții la 1 din 5 condiții

Răspunsuri observate și prezise

Renunțarea la condiții inferioare

și oprirea precoce sau creșterea N

Rezultate frecventiste și bayesiene pentru revizuirea FDA

Răspuns- randomizare adaptativă

ttt * t * ft * ttt *

valorile P și

efect

FIGURA 39-5 Exemplu de proiectare de încercare adaptivă care implică utilizarea statisticilor bayesiene. Studiul începe ca un studiu de dozare, în care patru niveluri de doză sunt comparate cu placebo; pacienții sunt înrolați pe baza unei randomizări adaptative la răspuns cu o interacțiune iterativă între răspunsurile celor înrolați anterior și repartizarea aleatorie a noilor pacienți. Pe măsură ce pragurile de probabilitate sunt depășite pentru selectarea grupurilor de diferiți destinatari ai dozei, dozele inferioare sunt renunțate secvenţial, lăsând singura doză pentru studiul de fază III. Pacienții continuă să fie înrolați sub același protocol, cu orice modificări sunt necesare, și se efectuează o analiză intermediară pentru a evalua oprirea timpurie sau ajustarea dimensiunii eșantionului. După finalizarea studiului, pot fi efectuate analize frecventiste, dar evaluarea de către Agenția Europeană pentru Evaluarea Produselor Medicamentale (EMEA) sau Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) se va baza pe o evaluare bayesiană a totalității pachetului clinic. PLA, placebo. (Adaptat de la Chow SC, Chang M. Adaptive design methods in clinical trials—o review. OrphanetJ Rare Dis 2008;3:11. Permisiune acordată de la BioMed central.)

ÎNCERCĂRI CONTROLATE ALEATORIZATE ÎN SETĂRI CLINICE SPECIFICE

Insuficiență cardiacă acută decompensată

Deși mulți dintre factorii descriși tocmai sunt aplicabili studiilor de AHF, studiile AHF au provocări specifice care devin abia pe deplin recunoscute şi care au făcut obiectul unor discuții ample în conferințe începând cu 2GG5.107'108.

Populația de pacienți cu AHF este extraordinar de eterogenă, iar criteriile de intrare pentru un studiu trebuie definite de mecanismul de acțiune al medicamentului sau dispozitivului de studiu. În primul rând, populația de pacienți trebuie să aibă de fapt ICA, spre deosebire de alte afecțiuni care pot imita ICA, cum ar fi exacerbarea bolii pulmonare obstructive cronice sau sindroamele coronariene acute. Deoarece insuficiența cardiacă a fost în mod tradițional un diagnostic clinic fără criterii de diagnostic obiective clare, înscrierea populațiilor „pure” de AHF în studiile clinice a reprezentat o provocare majoră. Utilizarea biomarkerilor, cum ar fi peptidele natriuretice și troponinele, pentru a identifica pacienții cu AHF și pentru a exclude pacienții cu sindroame coronariene acute a reprezentat un progres major în studiile clinice cu AHF.34

O a doua problemă importantă în proiectarea studiului este țintirea subgrupurilor adecvate în cadrul populației eterogene AHF ca întreg. În mod ideal, studiile ar trebui să vizeze pacienții cu cea mai mare probabilitate de a beneficia de o anumită intervenție și să-i excludă pe cei mai susceptibili de a fi afectați de aceasta. Funcția renală și tensiunea arterială sunt factori foarte importanți de luat în considerare în selecția pacienților pentru anumite studii clinice. Pacienții cu tensiune arterială scăzută și cei care prezintă hipotensiune arterială în timpul spitalizării au rezultate slabe,109 și astfel intervențiile cu proprietăți vasodilatatoare ar trebui limitate la pacienții cu tensiune arterială inițială mai mare. Deși cercetătorii din multe studii asupra medicamentelor vasodilatatoare ar dori să evite pacienții cu disfuncție renală, terapiile cu proprietăți renoprotectoare presupuse ar trebui să vizeze pacienții cu risc crescut de agravare a insuficienței renale, de obicei pacienții care au deja o funcție renală inițială slabă.

Procedurile de studiu în studiile clinice ale terapiilor AHF au, de asemenea, unele aspecte unice. În primul rând, din cauza naturii dinamice a unui curs clinic AHF, există mai multe momente distincte și condiții clinice corespunzătoare în care un pacient poate fi înrolat.108 În timpul fazei inițiale sau de intervenție timpurie, pacienții sunt mai simptomatici și au primit terapie cu potențial confuzie mai puțin, ceea ce permite oportunitatea optimă de a demonstra un beneficiu simptomatic sau alt beneficiu clinic, dar există și o incertitudine diagnostic mai mare. Apariția testelor BNP a contribuit la limitarea considerabilă a acestei incertitudini, iar un accent pe implicarea timpurie a personalului departamentului de urgență a permis înscrierea timpurie în unele studii contemporane, cu rezultate încurajatoare.34 Unii agenți pot fi mai adecvați pentru tratarea pacientului în faza spitalicească, în care obiectivele terapiei sunt de a promova în continuare simptomele AHF, în cazul în care alți agenți pot fi mai adecvați pentru tratarea pacientului în faza spitalicească. util în faza de predescărcare. Un studiu cu tolvaptan a inclus pacienți din toate fazele spitalizării, valorificând disponibilitatea unei formulări orale.110-111 O a doua problemă este provocarea terapiei de fond în studiile AHF. Deoarece nicio terapie pentru AHF nu se bazează în prezent pe dovezi, terapia de fond poate varia foarte mult între pacienți, complicând astfel interpretarea eficacității și siguranței noilor terapii. În cele din urmă, definirea perioadei adecvate de urmărire pentru terapiile administrate acut este, de asemenea, o provocare. Cele mai multe terapii AHF sunt administrate pe durate scurte, adesea 24 până la 72 de ore, și astfel nu se cunoaște cel mai bun interval de timp pentru a

evalua siguranța. În majoritatea studiilor, cercetătorii examinează evenimentele de până la 180 de zile după randomizare, deși atât investigatorii, cât și autoritățile de reglementare recunosc că majoritatea terapiilor probabil nu ar continua să aibă efecte de siguranță atât de la distanță. Din fericire, majoritatea studiilor AHF nu trebuie să se confrunte cu dificultăți de aderență.

Selectarea obiectivelor pentru studiile AHF rămâne o provocare majoră în proiectarea studiilor clinice și a fost revizuită în detaliu.111a În mod tradițional, multe programe de dezvoltare a medicamentelor au folosit demonstrarea beneficiului hemodinamic ca suport pentru eficacitatea terapiei; astfel de medicamente includ nesiritida,112 levosimendan,113 și tezosentan.114 Cu toate acestea, există un scepticism de reglementare considerabil cu privire la capacitatea îmbunătățirilor hemodinamicii de a se traduce în rezultate clinice îmbunătățite, iar hemodinamica singură nu mai este considerată un obiectiv valid în studiile AHF. Deși mortalitatea este de o importanță neechivocă, mulți anchetatori au pus la îndoială probabilitatea ca o perfuzie de 24 de ore a unei terapii intravenoase să aibă un efect semnificativ după externare. Acest lucru a condus la concentrarea asupra morbidității (de exemplu, respitalizare) sau asupra obiectivelor simptomatice (de exemplu, dispnee) și a dus la o gamă disparată de obiective și compozite care au fost utilizate în studiile clinice de fază III publicate în AHF (Tabelul 39-2).34-30-37-110-112-112-112-115 (de exemplu, ameliorarea dispneei), obiectivele care reflectă evenimentele din timpul spitalizării index (de exemplu, agravarea insuficienței cardiace care necesită terapie de salvare) sau obiectivele post externare (de exemplu, deces sau reinterne).

Unul dintre cele mai proeminente simptome pe care le raportează pacienții este dispneea, iar dispneea a fost evaluată în multe studii ca obiectiv secundar; în studiul pivotal Vasodilatation in the Management of Acute CHF (VMAC), dispneea a fost evaluată ca obiectiv coprimar cu modificarea presiunii capilare pulmonare în pană.112 Cu toate acestea, dispneea este foarte greu de evaluat ca obiectiv, mai ales atunci când este confundată de prezența hemodinamicii invazive, ca în acele studii cu Intervenția randomizată19. (RITZ-1)120 și Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute Heart Failure Study (VERITAS)115 au fost primele studii AHF în care un simptom (dispnee) a fost utilizat ca punct final fără efectele confuze ale hemodinamicii invazive. Există două instrumente principale pentru evaluarea modificărilor dispneei. O scară Likert, pe care pacientul raportează o modificare relativă față de simptomele inițiale cu afirmații categorice variind de la „marcat îmbunătățit" la „marcat înrăutățit", este foarte utilă pentru evaluarea modificărilor rapide ale dispneei, dar pacientul trebuie să compare simptomele actuale cu cele din momentul anterior, cum ar fi atunci când a fost inițiată terapia de studiu. Pe Scala Visual Analog (VAS), pacientul evaluează nivelul actual absolut al dispneei pe o scară de la 0 la 100 la momente specifice, ceea ce permite evaluări comparative pe scale de timp mai lungi. Au fost propuse și alte abordări ale evaluării dispneei în efortul de a oferi evaluări mai obiective ale acestui simptom subiectiv important.31

Recunoscând natura subiectivă a evaluărilor dispneei și incapacitatea acestora de a surprinde întregul răspuns al pacientului la o terapie, alți investigatori au dezvoltat

obiective compozite. În cea de-a doua evaluare multicentrică randomizată a eficacității levosimendanului intravenos (REVIVE-II),117 evaluarea globală raportată de pacient a trebuit să fie îmbunătățită moderat sau semnificativ la 0 ore, la 24 de ore și la 5 zile fără dovezi de deteriorare clinică, pentru ca starea pacientului să fie considerată „îmbunătățită", în timp ce dovada de insuficiență cardiacă sau agravare a pacientului a fost clasificată drept stare de insuficiență cardiacă sau agravare. „agravat"; cei care nu îndeplineau niciunul dintre aceste criterii au fost considerați „neschimbați". Această variabilă categorică sa bazat pe un obiectiv dezvoltat pentru studiile privind insuficiența cardiacă cronică.33 Pentru a evalua eficacitatea și siguranța agenților mai noi, alte programe de dezvoltare clinică extind această abordare pentru a include efecte precum agravarea funcției renale în studiile de fază II și III. După cum sa discutat anterior, avantajele utilizării obiectivelor compozite sunt că totalitatea experienței pacientului poate fi evaluată și rata evenimentelor este crescută, dar dezavantajul este că limitează diferențierea severității evenimentelor, astfel încât decesul este ponderat în mod similar cu agravarea insuficienței cardiace. Alte abordări, cum ar fi o metodă de clasificare globală, pot aborda unele dintre aceste provocări în studiile viitoare AHF.35 În general, pare puțin probabil ca un singur obiectiv final să surprindă în mod eficient toate aspectele cursului clinic AHF și, prin urmare, este puțin probabil ca un obiectiv să se potrivească tuturor tipurilor de RCT pentru AHF. Acest domeniu de proiectare a studiilor clinice pentru AHF este un subiect de dezbatere foarte activă, iar multe studii în curs de desfășurare vor informa următoarea generație de studii.

Studii clinice cu dispozitive și chirurgie

Terapiile chirurgicale și bazate pe dispozitive pentru insuficiența cardiacă au proliferat din 2000. Într-adevăr, majoritatea progreselor în terapia insuficienței cardiace au fost conduse de dispozitive (de exemplu, ICD-uri, CRT și dispozitive de asistență ventriculară stângă [LVAD]), mai degrabă decât de noi terapii farmacologice. În comparație cu RCT-urile tradiționale ale noilor terapii medicamentoase, evaluarea adecvată a noilor dispozitive și tehnici chirurgicale prezintă provocări substanțiale. În special, problemele legate de aspectele tehnice ale procedurii, efectul placebo mai pronunțat, mascarea și selectarea obiectivului pot fi deosebit de dificile.

O provocare unică a studiilor cu dispozitive și chirurgicale care este absentă din studiile cu medicamente este măsura în care variațiile în abilitățile tehnice ale operatorului pot afecta eficacitatea și siguranța terapiei. Spre deosebire de studiile de terapii farmacologice, studiile clinice ale intervențiilor sau dispozitivelor chirurgicale trebuie să țină cont de nivelul de calificare a operatorului și să includă o evaluare a succesului tehnic în proiectarea studiului. „Succesul tehnic" în sine poate fi cuantificat, în funcție de intervenție. De exemplu, într-un studiu al CRT, se poate presupune în mod rezonabil că plasarea cu succes a derivației pentru sinusul coronarian conduce la livrarea cu succes a terapiei, iar acest succes poate fi apreciat în mod fiabil în momentul procedurii. Procedurile chirurgicale mai complicate, cum ar fi repararea valvei mitrale sau restaurarea ventriculară chirurgicală, sunt probabil să aibă mult mai multe gradări de „succes tehnic", iar eficacitatea poate fi influențată de mici diferențe de tehnică care nu sunt ușor cuantificabile și pot să nu fie evidente la momentul

intervenției. Există diverse strategii pentru rezolvarea problemelor legate de nivelul de calificare al operatorului și succesul procedural. O opțiune, care a fost folosită în studiul MIRACLE al CRT, este o fază pilot în care operatorii demonstrează un nivel de bază de expertiză tehnică înainte de a li se permite să înscrie pacienții în studiul principal.48 Odată ce o procedură este stabilită mai clinic (de exemplu, bypass-ul coronarian), testarea formală a abilităților operatorului poate fi inutilă, dar ratele de succes procedurale ar trebui urmărite cu atenție pe parcursul procesului. Pentru testele de intervenții care necesită un grad ridicat de abilități tehnice, investigatorii selectează frecvent site-uri cu experiență și abilități anterioare extinse („site-uri de experți”). Deși o astfel de strategie poate oferi cea mai riguroasă evaluare a eficacității procedurii sau dispozitivului de testat, ridică problema generalizării rezultatelor în practica clinică cu operatori mai puţin experimentaţi. Acest contrast între „eficacitate” (capacitatea unei terapii de a îmbunătăți rezultatele într-un context de studiu clinic atent controlat) și eficacitate (capacitatea unei terapii de a îmbunătăți rezultatele atunci când este implementată în practica clinică mai largă) a fost demonstrat pentru mai multe proceduri, cel mai recent cu proceduri chirurgicale de restaurare ventriculară, în care rezultatele excelente demonstrate de operatorii experţi nu au fost replicate în practica clinică mai mare121.

O altă problemă strâns legată de problema succesului tehnic este aplicarea principiului analizei intention-to-treat în studiile de dispozitiv sau intervenții chirurgicale. Deși în dezvoltarea inițială a noilor dispozitive sau proceduri (adică, dovada conceptului) să fie repartizați aleatoriu numai pacienții la care implantul dispozitivului are succes (așa cum sa făcut în studiul MIRACLE și studiul Chronicle Offers Management to Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure [COMPASS]48,123), este important să recunoaștem că un astfel de proiect obișnuit nu ține cont de riscul în comparație cu un astfel de proiect obișnuit. grija. În afara studiilor de cercetare, pacienții care sunt supuși unei proceduri care nu are succes din punct de vedere tehnic sunt expuși riscurilor procedurale

TABEL 39—2 I Am selectat studii mari de fază II și III privind insuficiența cardiacă acută și obiectivele lor

(Continuare)

TABEL 39—2 I Am selectat studii mari de fază II și III privind insuficiența cardiacă acută și obiectivele lor—continuare

AHFS, sindrom de insuficiență cardiacă acută; BNP, peptidă natriuretică de tip B; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; IV, intravenos; Chestionarul MLHF, Minnesota Living with Heart Failure; PCWP, presiune postcapilară în pană; SBP, tensiune arterială sistolica; VAS, scară vizuală analogică-

Adaptat din Allen LA- Puncte finale pentru studiile clinice în sindroamele de insuficiență cardiacă acută. J Am Coll Cardiol 2009;53:2248-2258-

fără niciunul dintre beneficiile presupuse. Prin urmare, este important ca studiile mai definitive ale noilor dispozitive sau proceduri chirurgicale să includă în analiză toți pacienții repartizați aleatoriu pentru a primi intervenția (analiza intenție de tratare), chiar dacă procedura nu a putut fi finalizată.55

Alte două provocări majore pentru testele cu dispozitive și chirurgicale sunt controlul efectului placebo și mascarea. Există o literatură semnificativă privind amploarea crescândă a efectului placebo, deoarece este legat de invazivitatea terapiei (de exemplu, injecțiile cu placebo au un efect de tratament mult mai mare decât pastilele placebo).124 Prezența unui efect placebo puternic a condus la utilizarea procedurilor simulate pentru martori, în care pacienții de control sunt supuși unor aspecte ale procedurii, dar nu sunt testate în teoretice generală interventie. În studiile asupra dispozitivelor implantate, cum ar fi dispozitivele CRT, o strategie comună este implantarea dispozitivului la toți pacienții, dar activarea acestuia numai la beneficiarii intervenției. De exemplu, în studiul MIRACLE, toți pacienții au primit un dispozitiv CRT, dar au fost repartizați aleatoriu pentru a avea dispozitivul activat sau în modul de stimulare de rezervă.48 După cum sa menționat anterior pentru principiul intenției de tratare, o astfel de strategie este utilă pentru studiile de dovadă a conceptului, dar poate fi mai puțin valabilă în studiile de rezultat definitiv, în măsura în care nu oferă informații complete privind compararea riscurilor și beneficiilor obișnuite ale tuturor

pacienților. să fie expuși la riscurile dispozitivului, dar numai jumătate dintre pacienți ar fi expuși la beneficii). Pentru studiile intervențiilor asociate cu risc substanțial (cum ar fi chirurgia cardiacă), repartizarea aleatorie la proceduri simulate a fost în general considerată neetică.

Mascarea condițiilor atât pentru pacienți, cât și pentru furnizori este considerată un semn distinctiv al designului robust al studiilor clinice și o soluție la problema efectului placebo, dar poate fi imposibil cu anumite dispozitive sau intervenții chirurgicale. În unele studii privind dispozitivele, cum ar fi MIRACLE, cercetătorii au încercat să mențină o situație dublu-orb, punând un grup separat de medici să gestioneze dispozitivul fără masca, în timp ce îngrijirea generală pentru pacient și obiectivele de evaluare au fost oferite într-o manieră orbă de către specialistul în insuficiență cardiacă. Ca aspect practic, unele terapii, cum ar fi terapia cu dispozitive de asistare ventriculară, sunt imposibil de mascat, o limitare care poate fi abordată parțial prin selectarea atentă a obiectivelor studiului și prin utilizarea unor comitete de obiective care nu cunosc condițiile pacienților pentru a adjudeca evenimentele.125

Având în vedere aceste provocări, selecția atentă a obiectivului principal al studiului este crucială pentru succesul studiilor de terapie chirurgicală și bazată pe dispozitiv. Utilizarea celui mai obiectiv obiectiv posibil (de exemplu, mortalitatea sau mortalitatea plus spitalizări) este în mod evident de preferată pentru a minimiza distorsiunile introduse de mascarea incompletă și efectul placebo. De exemplu, în studiul COMPANION, un obiectiv primar a fost compusul dintre mortalitatea de orice cauză și spitalizările din toate cauzele, care a fost considerat robust și mai puțin probabil să fie influențat de efectul placebo al dispozitivului și de lipsa de mascare. Eșec (REMATCH) și au fost abordate prin selectarea celui mai obiectiv obiectiv posibil: mortalitatea de toate cauzele.125

590 Deoarece prognosticul foarte prost al insuficienței cardiace în stadiu terminal, studiul REMATCH a fost capabil să demonstreze un efect substanțial al tratamentului I asupra mortalității de toate cauzele, în ciuda unei dimensiuni reduse a eșantionului. Atunci când considerentele de proiectare fac ca astfel de obiective clinice „dure" nepractice, obiectivele măsurate mai obiectiv (de exemplu, consumul maxim de oxigen ventilator [Vo2], dimensiunile CH 39 ventricularului stâng) ar trebui, în general, să fie preferate celor mai subiective (clasa NYHA, calitatea vieții) pentru a minimiza amploarea efectului placebo și efectul lipsei de mascare.

O provocare specifică a terapiilor bazate pe dispozitiv, cum ar fi terapia cu dispozitive mecanice de sprijin cardiac, se referă la modul cel mai bun de evaluare a schimbărilor incrementale în tehnologie (de exemplu, îmbunătățiri în proiectarea pompei). Spre deosebire de medicamente, îmbunătățirile în tehnologia dispozitivelor tind să fie mici și progresive și adesea este imposibil să se efectueze un nou RCT pentru a compara fiecare nouă îmbunătățire cu terapia standard. Acest lucru creează o tensiune între dorința de a introduce noi îmbunătățiri ale dispozitivelor în utilizarea clinică și nevoia de a evalua riguros eficacitatea și siguranța acestora. În cazul dispozitivelor mecanice de suport cardiac, cum ar fi LVAD, au fost propuse o varietate de abordări alternative la un RCT tradițional

pentru a trata această problemă, inclusiv utilizarea de controale concurente nealocate aleatoriu și modele hibride care încorporează atât controale aleatoare, cât și controale istorice (Figura 39-6). registrul pacienților care au primit terapia LVAD de destinație în Statele Unite, poate ajuta la stabilirea unor repere adecvate care pot ajuta să servească drept controale concomitente pentru dispozitive noi.

Studii clinice de instrumente și strategii de monitorizare Pe lângă dezvoltarea continuă a noilor terapii, evoluțiile atât în genomica, cât și în tehnologia dispozitivelor au dus la o gamă tot mai mare de instrumente de monitorizare (atât moleculare, cât și bazate pe dispozitive) cu potențialul de a îmbunătăți diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace. Deși astfel de instrumente de diagnostic au fost în mod tradițional menținute la un standard de reglementare mai scăzut de dovezi (de exemplu, pur și simplu stabilirea că pot măsura cu exactitate ceea ce pretind că măsoară) decât au intervenții terapeutice, astfel de instrumente ar trebui, în mod ideal, să fie supuse aceleiași evaluări riguroase pentru siguranță și eficacitate înainte de a fi adoptate în practica clinică. A existat o tendință crescândă de utilizare a RCT-urilor pentru a evalua cu atenție strategiile de monitorizare. Testele unor astfel de instrumente de diagnostic prezintă provocări specifice în ceea ce privește proiectarea studiului, care sunt discutate în detaliu, după cum urmează.

Pentru ca un dispozitiv de diagnostic sau monitorizare să fie util din punct de vedere clinic, acesta trebuie să îndeplinească toate câteva criterii. În esență, un dispozitiv trebuie să fie capabil să facă măsurători precise, reproductibile și care pot fi livrate clinicienilor într-un mod oportun și ușor de înțeles. Deși este necesar, acest criteriu nu este suficient; pentru ca un dispozitiv de diagnostic să fie de utilizare clinică dovedită, aceste informații trebuie să poată fi acționate într-un mod care poate fi demonstrat că îmbunătățește rezultatele pacientului. Prin urmare, în studiile clinice ale strategiilor de monitorizare, cercetătorii ar trebui să evalueze nu numai dacă un instrument de monitorizare poate măsura cu exactitate ceva, ci și dacă cunoașterea unor astfel de date de către clinicieni conduce la decizii terapeutice care îmbunătățesc rezultatele pacientului. În acest sens, studiile de monitorizare ajută atât la evaluarea instrumentului în sine, cât și a strategiei terapeutice legate de aceste informații.

Numeroase studii clinice importante au fost concepute pentru a evalua riguros o varietate de dispozitive și strategii de monitorizare, catetere de artere pulmonare,37 monitoare hemodinamice implantate cronic,123 măsurători în serie ale biomarkerilor (cum ar fi peptidele natriuretice)127 sau algoritmi de management al bolii intensificati bazați pe semnele vitale și greutatea128. anchetatorii ar schimba terapia conform informațiilor furnizate. În ESCAPE, obiectivele hemodinamice specifice și liniile directoare pentru atingerea acestora au fost definite prin protocol pentru grupul de intervenție.129 În alte studii, cum ar fi studiul Systolic Heart Failure Treatment Supported by BNP (STARS-BNP) al terapiei ghidate de BNP, intervențiile bazate pe informațiile de diagnostic furnizate au fost lăsate la latitudinea medicilor individuali au avantaje și avantaje evidente127 evidente. Furnizarea de ghiduri specifice limitează variabilitatea (toți investigatorii răspund la

informațiile de diagnostic într-un mod similar), dar leagă și eficacitatea dispozitivului de monitorizare de o paradigmă specifică de tratament, ceea ce creează posibilitatea ca dispozitivul de monitorizare să fie util, dar algoritmul de tratament ar putea fi incorect. În schimb, lăsând deciziile clinice exclusiv investigatorului individual, studiul reprezintă o evaluare mai directă a utilității informațiilor de diagnostic în sine, dar introduce și o eterogenitate substanțială care poate complica analiza, în special în studiile mai mici.

Deosebit de provocatoare în acest tip de studiu sunt problemele grupurilor de control adecvate și mascarea. În mod ideal, experiența subiecților de control în RCT este identică cu cea a beneficiarilor intervenției, cu excepția intervenției în sine. Studiile de monitorizare reprezintă o provocare semnificativă pentru această paradigmă. Pentru unele intervenții, cum ar fi cateterismul arterei pulmonare sau un dispozitiv de diagnostic implantat, cum ar fi Medtronic Chronicle, natura invazivă a instrumentului de monitorizare în sine este asociată cu riscuri specifice care trebuie cântărite în evaluarea balanței riscurilor și beneficiilor. O metodă de abordare a acestei părtiniri potențiale este ca ambele grupuri să fie supuse plasării dispozitivului de monitorizare, dar să furnizeze informațiile de diagnosticare numai medicilor beneficiarilor intervenției. Această abordare permite afecțiunile single-orb (adică, pacienții nu știu dacă sunt în starea „ghidată” sau nu). După cum s-a menționat în secțiunea „Incercări clinice cu dispozitive și chirurgie”, această abordare abordează unele probleme, dar creează altele. Deși un astfel de design oferă o evaluare mai riguroasă a utilității informațiilor de diagnostic furnizate, nu abordează echilibrul general al riscurilor și beneficiilor dispozitivului, în special dacă dispozitivul este invaziv sau dacă este necesară spitalizarea pentru implantare. De exemplu, în studiul COMPASS, dispozitivul Chronicle a fost implantat la toți pacienții studiului, dar numai pacienții la care implantarea a avut succes au fost repartizați aleatoriu pentru a avea informațiile din dispozitiv disponibile medicului lor (grupul de intervenție) sau nu (grupul de control). Deși un astfel de design oferă o evaluare riguroasă a utilității informațiilor dintr-un dispozitiv de diagnosticare, nu elucidează riscurile și beneficiile generale ale unei strategii bazate pe implantarea unui astfel de dispozitiv și pe utilizarea datelor generate de dispozitiv pentru a ghida terapia. Pentru a clarifica această distincție, în COMPASS au existat trei pacienți care nu au putut fi supuși implantării și, prin urmare, nu au fost repartizați aleatoriu, 277 de spitalizări elective pentru implantarea dispozitivului și 15 spitalizări pentru complicații legate de dispozitiv. O adevărată evaluare a siguranței și eficacității generale a unei strategii de monitorizare bazată pe un dispozitiv implantat ar trebui să „numere” toate evenimentele adverse legate de intervenție.130

O problemă conexă în toate studiile de monitorizare este frecvența interacțiunii cu pacienții din grupul de intervenție față de cei din grupul de control. Interacțiunea mai frecventă numai cu furnizorii de asistență medicală pare să scadă ratele evenimentelor în insuficiența cardiacă cronică,131 ceea ce poate confunda măsura în care orice beneficiu observat este legat de o frecvență mai mare a interacțiunilor cu îngrijirea sănătății sau de instrumentul de monitorizare în sine. Pentru a îmbunătăți rigoarea studiilor de strategie de monitorizare, intensitatea urmăririi între grupul de intervenție și grupul de control ar trebui să fie în general cât mai identică posibil;

Design complet randomizat

Eligibilitate și consimțământ (E & C)

Randomizare

Controlul dispozitivului

Preferinţă

Controlul dispozitivului

Design parțial randomizat
(două studii separate, unul randomizat și
unul nerandomizat, care sunt reunite)

(E & C) (E & C)

Controale concomitente, nerandomizate

(E & C)

Design parțial randomizat
(martori randomizat + nerandomizat)

D

Controale istorice (registru) nerandomizate

Registrul (E & C).

selecţie

Controlul dispozitivului

Fara controale

(E & C)

Dispozitiv

G

FIGURA 39-6 Modificări posibile ale designului tradițional pentru studiile randomizate controlate ale dispozitivelor mecanice de suport cardiac. (Adaptat după Neaton JD, Normand SL, Gelijns A, et al. Designs for mechanical circulatory support device studies.J Card Failure 2007;13:63-74.)

aceasta poate implica contacte „false". De exemplu, în studiul COMPASS, s-a recunoscut că un contact mai frecvent cu beneficiarii intervenției ar putea risca demascarea afecțiunii pacienților și ar putea avea, de asemenea, un efect mai direct asupra rezultatelor; prin urmare, pacienții de control au primit apeluri într-un program aleatoriu conceput pentru a se potrivi cu frecvența contactelor cu destinatarii intervenției.123

DIRECȚII NOI

Cele mai bune practici pentru RCT în general continuă să evolueze, iar îmbunătățirea metodologiei și educației studiilor clinice este o parte importantă a National Institutes of Health Roadmap Initiative.132 Interesant, acest lucru a dus la o creștere a „meta-cercetarii": adică cercetarea în metodologia cercetării. Având în vedere măsura în care medicina cardiovasculară a fost în fruntea cercetării medicale bazate pe dovezi, nu este surprinzător că studiile cardiovasculare vor continua să stimuleze inovația în domeniul studiilor clinice. Așa cum este descris în acest capitol, o varietate de dezvoltări noi - inclusiv o utilizare mai mare a modelelor adaptive, metodelor statistice bayesiene, obiective noi și noi structuri operaționale, cum ar fi rețelele de studii clinice - vor continua să modifice peisajul studiilor clinice în insuficiența cardiacă. Evoluțiile în farmacogenomică vor avea, de asemenea, efecte substanțiale asupra metodologiei studiilor clinice. Următorii pași în extinderea conceptelor de „medicină personalizată" vor fi încorporarea prospectivă a unor astfel de markeri genomici sau fenotipici în criteriile de includere și excludere, mai degrabă decât limitarea acestora la studii auxiliare sau analize retrospective. Utilizarea polimorfismelor genetice pentru a viza mai bine terapia anticoagulante cu warfarină a intrat, de asemenea, în practica clinică principală și face acum parte din etichetarea FDA pentru warfarină.133 Aceste tipuri

de indicații „farmacogenomice” pentru medicamente vor deveni mai numeroase și vor crea atât oportunități substanțiale, cât și provocări semnificative, atât pentru cercetători, cât și pentru organismele de reglementare. Metodologia studiilor clinice va trebui să se adapteze în continuare la noile evoluții științifice și de reglementare, pentru a continua să ofere o bază solidă de dovezi care să ghideze practica clinică și să îmbunătățească îngrijirea pacienților cu insuficiență cardiacă.

Grupul de lucru pentru medicină bazată pe dovezi. (1992). Medicina bazata pe dovezi. O nouă abordare a predării practicii medicinei. JAMA, 268, 2420-2425.

Gibbons, RJ, Smith, S. și Antman, E. (2003). Colegiul American de Cardiologie/Ghidul de practică clinică al Asociației Americane a Inimii: Partea I: de unde provin? Circulation, 107, 2979-2986.

Tricoci, P., Allen, JM, Kramer, JM, et al. (2009). Dovezi științifice care stau la baza Ghidurilor de practică clinică ACC/AHA. JAMA, 301, 831-841.

Hennekens, CH (Ed.), (1999). Studii clinice în bolile cardiovasculare. Un însoțitor al bolii de inimă a lui Braunwald. Philadelphia: WB Saunders.

Friedman, LM, Furberg, CD și DeMets, DL (1999). Fundamentele studiilor clinice. New York: Springer-Verlag.

White, HD (1998). Terapie trombolitică și studii de echivalență. J Am Coll Cardiol, 31, 494-496.

Fleming, TR (2000). Proiectarea și interpretarea încercărilor de echivalență. Am Heart J, 139, S171-S176.

Siegel, JP (2000). Încercările de echivalență și non-inferioritate. Am Heart J, 139, S166-S170.

Conferința Internațională de Armonizare. (1999). Alegerea grupului de control în studiile clinice. Fed Regist, 64, 51767-51780.

Piaggio, G., Elbourne, DR, Altman, DG și colab. (2006). pentru Grupul CONSORT. Raportarea studiilor randomizate de non-inferioritate și echivalență: o extensie a declarației CONSORT. JAMA, 295, 1152-1160.

Gotzsche, PC (2006). Lecții din studiile randomizate de non-inferioritate și echivalență și avertismente. JAMA, 295, 1172-1174.

Le Henanff, A., Giraudeau, B., Baron, G., et al. (2006). Calitatea raportării studiilor randomizate de non-inferioritate și echivalență. JAMA, 295, 1147-1151.

McAlister, FA, Straus, SE, Sackett, DL, et al. (2003). Analiza și raportarea studiilor factoriale: o revizuire sistematică. JAMA, 289, 2545-2553.

Studiul de evaluare a prevenirii efectelor cardiace I. (2000). Suplimentarea cu vitamina E și evenimente cardiovasculare la pacienții cu risc ridicat. N Engl J Med, 342, 154-160.

Dittrich, HC, Gupta, DK, Hack, TC și colab. (2007). Efectul KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A1, asupra funcției renale și a fluxului plasmatic renal la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă și insuficiență renală. J Card Fail, 13, 609-617.

Heiat, A., Gross, CP și Krumholz, HM (2002). Reprezentarea persoanelor în vârstă, a femeilor și a minorităților în studiile clinice cu insuficiență cardiacă. Arch Intern Med, 162, 1682-1688.

Byington, RP, Curb, JD și Mattson, ME (1985). Evaluarea dublu-orbirii la încheierea studiului Beta-Blocker Heart Attack Trial. JAMA, 253, 1733-1736.

Granger, BB, Swedberg, K., Ekman, I., et al. (2005). Aderarea la candesartan și placebo și rezultatele în insuficiența cardiacă cronică în programul CHARM: studiu clinic dublu-orb, randomizat, controlat. Lancet, 366, 2005-2011.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, și colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Packer, M., Coats, AJS, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supraviețuirii în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Whellan, DJ, O'Connor, CM, Lee, KL și colab. (2007). Insuficiența cardiacă și un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului cu exerciții fizice (HF-ACTION): proiectare și justificare. Am Heart J, 153, 201-211.

Yusuf, S., & Negassa, A. (2002). Alegerea rezultatelor clinice în studiile randomizate ale terapiilor insuficienței cardiace: rezultate specifice bolii sau generale?. Am Heart J, 143, 22-28.

Petersen, JL, Haque, G., Hellkarnp, AS, și colab. (2006). Compararea clasificărilor morții în procesul de selecție a modului: acord și dezacord între investigatorii de la fața locului și un comitet de evenimente clinice. Contemp Clin Trials, 27, 260-268.

Mahaffey, KW, Harrington, RA, Akkerhuis, M., et al. (2001). Dezacorduri între comitetul central de evenimente clinice și evaluările investigatorilor de la fața locului cu privire la obiectivele infarctului miocardic într-un studiu clinic internațional: revizuirea studiului PURSUIT. Curr Controlled Trials Cardiovasc Med, 2, 187-194.

Teerlink, JR (2002). Studii recente de insuficiență cardiacă de modulare neurohormonală (OVERTURE și ENABLE): abordarea asimptotei eficacității?. J Card Fail, 8, 124-127.

O'Connor, CM, Gattis, WA și Ryan, TJ (2000). Rolul punctelor finale clinice nonfatale în studiile clinice cardiovasculare de fază II/III. Am Heart J, 139, S143-S154.

Packer, M., Califf, RM, Konstam, MA, et al. (2002). Comparația dintre omapatrilat cronic și enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă - Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). Circulation, 106, 920-926.

Rector, TS și Cohn, JN (1992). Evaluarea rezultatului pacientului cu chestionarul Minnesota Living with Heart Failure: fiabilitate și validitate în timpul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo al pimobendanului. Grupul de cercetare multicentric Pimobendan. Am Heart J, 124, 1017-1025.

Heidenreich, PA, Spertus, JA, Jones, PG și colab. (2006). Starea de sănătate identifică pacienții cu insuficiență cardiacă în ambulatoriu cu risc de spitalizare sau deces. J Am Coll Cardiol, 47, 752-756.

Pang, PS, Cleland, JG, Teerlink, JR și colab. (2008). O propunere de standardizare a măsurării dispneei în studiile clinice ale sindroamelor de insuficiență cardiacă acută: necesitatea unei abordări uniforme. Eur Heart J, 29, 816-824.

Allen, LA, Metra, M., Milo-Cotter, O., et al. (2008). Îmbunătățirile semnelor și simptomelor în timpul spitalizării pentru insuficiență cardiacă acută urmează modele diferite și depind de scalele de măsurare utilizate: un registru internațional prospectiv pentru a evalua evoluția Măsurilor de severitate a bolii în insuficiența cardiacă acută (MEASURE-AHF). J Card Fail, 14, 777-784.

Packer, M. (2001). Propunere pentru un nou punct final clinic pentru evaluarea eficacității medicamentelor și dispozitivelor în tratamentul insuficienței cardiace cronice. J Card Fail, 7, 176-182.

Cotter, G., Dittrich, HC, Weatherley, BD, și colab. (2008). Studiul pilot PROTECT: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de determinare a dozei a rolofilinei, antagonist al receptorului de adenozină A1, la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și insuficiență renală. J Card Fail, 14, 631-640.

Felker, GM, Anstrom, KJ și Rogers, JG (2008). O abordare globală a punctelor finale în testele dispozitivelor mecanice de sprijin circulator. J Card Fail, 14, 368-372.

Cuffe, MS, Califf, RM, Adams, KF, Jr., și colab. (2002). Milrinona intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbarea acută a insuficienței cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1541-1547.

Binanay, C., Califf, RM, Hasselblad, V., et al. (2005). Studiul de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

Stevenson, LW și Lewis, E. (2006). Cartografierea călătoriei. J Am Coll Cardiol, 47, 16121614.

Cleland, JGF, Charlesworth, A., Lubsen, J., et al. (2006). O comparație a efectelor carvedilolului și metoprololului asupra bunăstării, morbidității și mortalității („călătoria pacientului") la pacienții cu insuficiență cardiacă: un raport din Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET). J Am Coll Cardiol, 47, 1603-1611.

Prentice, RL (1989). Obiectivele surogat în studiile clinice - definiție și criterii operaționale. Stat Med, 8, 431-440.

Anand, IS, Florea, VG, & Fisher, L. (2002). Punctele finale surogat în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 39, 1414-1421.

De Gruttola, VG, Clax, P., DeMets, DL, et al. (2001). Considerații în evaluarea efectelor surogat în studiile clinice: rezumatul unui atelier al National Institutes of Health. Controlled Clin Trials, 22, 485-502.

Cohn, JN (2004). Noi strategii terapeutice pentru insuficiența cardiacă: remodelarea ventriculară stângă ca țintă. J Card Fail, 10, S200-S201.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. Grupul de cercetare PROMISE. N Engl J Med, 325, 1468-1475.

Echt, DS, Liebson, PR, Mitchell, LB, et al. (1991). Mortalitatea și morbiditatea la pacienții cărora li se administrează encainidă, flecainidă sau placebo. Procesul de suprimare a aritmiei cardiace. N Engl J Med, 324, 781-788.

Mann, DL, McMurray, JJV, Packer, M., și colab. (2004). Terapia cu anticitokine țintită la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulație, 109, 1594-1602.

Pocock, SJ, Geller, NL și Tsiatis, AA (1987). Analiza mai multor obiective în studiile clinice. Biometrie, 43, 487-498.

Abraham, WT (2000). Motivația și proiectarea unui studiu clinic randomizat pentru a evalua siguranța și eficacitatea terapiei de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: Evaluarea clinică randomizată Multicenter InSync (MIRACLE). J Card Fail, 6, 369-380.

Abraham, WT, Fisher, WG, Smith, AL și colab. (2002). Resincronizarea cardiacă în insuficiența cardiacă cronică. New Engl J Med, 346, 1845-1853.

Dargie, HJ (2001). Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet, 357, 1385-1390.

Donner, A. (1984). Abordări ale estimării dimensiunii eșantionului în proiectarea studiilor clinice - o revizuire. Stat Med, 3, 199-214.

Halpern, SD, Karlawish, JH și Berlin, JA (2002). Continuarea neetică a studiilor clinice cu putere redusă. JAMA, 288, 358-362.

Kadish, A., Dyer, A., Daubert, JP, și colab. (2004). Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă neischemică. N Engl J Med, 350, 2151-2158.

Gould, AL (2001). Reestimarea dimensiunii eșantionului: evoluții recente și considerații practice. Stat Med, 20, 2625-2643.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., și colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Sommer, A., & Zeger, SL (1991). Despre estimarea eficacității din studiile clinice. Stat Med, 10, 45-52.

Felker, GM, Benza, RL, Chandler, AB și colab. (2003). Etiologia insuficienței cardiace și răspunsul la milrinonă în insuficiența cardiacă decompensată: rezultate din studiul OPTIME-CHF. J Am Coll Cardiol, 41, 997-1003.

Moye, LA și Deswal, A. (2001). Studii în cadrul studiilor: analize de subgrup de confirmare în experimente clinice controlate. Controlled Clin Trials, 22, 605-619.

van Veldhuisen, DJ și Poole-Wilson, PA (2001). Subraportarea rezultatelor și posibilele mecanisme ale studiilor negative cu medicamente la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Int J Cardiol, 80, 19-27.

Moher, D., Schulz, KF și Altman, D. (2001). pentru Grupul CONSORT. Declarația CONSORT: recomandări revizuite pentru îmbunătățirea calității rapoartelor din studiile randomizate cu grupuri paralele. JAMA, 285, 1987-1991.

Monitoring SCT Working Group, Dixon, DO, Freedman, RS, et al. (2006). Orientări pentru monitorizarea datelor și a siguranței pentru studiile clinice care nu necesită comitete tradiționale de monitorizare a datelor. Clin Trials, 3, 314-319.

Armitage, P. (1991). Analiză intermediară în studiile clinice. Stat Med, 10, 925-937.

Friedman, LM, Furberg, CD și DeMets, DL (1998). Monitorizarea variabilelor de răspuns. În Fundamentele studiilor clinice (ed. a 3-a). New York: Springer-Verlag, pp. 246-275.

Peto, RF, Pike, MC, Armitage, PF și colab. (1976). Proiectarea și analiza studiilor clinice randomizate care necesită observarea prelungită a fiecărui pacient. I. Introducere și proiectare. Br J Cancer, 34, 585-612.

Pocock, SJ (1982). Analize intermediare pentru studiile clinice randomizate - Abordarea secvențială de grup. Biometrie, 38, 153-162.

O'Brien, PC și Fleming, TR (1979). O procedură de testare multiplă pentru studiile clinice. Biometrie, 35, 549-556.

DeMets, DL, & Lan, KKG (1994). Analiză intermediară — abordarea funcției de cheltuieli alfa. Stat Med, 13, 1341-1352.

Davis, BR și Hardy, RJ (1994). Monitorizarea datelor în studiile clinice - cazul reducerii stocastice. J Clin Epidemiol, 47, 1033-1042.

DeMets, DL și Ware, JH (1982). Limite secvențiale asimetrice ale grupului pentru monitorizarea studiilor clinice. Biometrika, 69, 661-663.

Fagerberg, B. (2000). Screening, clasificarea finală și monitorizarea siguranței în Studiul de intervenție randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Eur J Heart Fail, 2, 315-324.

Naslund, U., Grip, L., Fischer-Hansen, J., și colab. (1999). Impactul unui comitet final într-un studiu clinic multicentric, randomizat, controlat cu placebo - rezultate cu și fără decizia finală a comitetului final asupra obiectivelor. Eur Heart J, 20, 771-777.

Participanți la Conferința din 2001 privind aspectele etice ale cercetării în țările în curs de dezvoltare. Etică. Beneficii echitabile pentru cercetarea în țările în curs de dezvoltare. (2002). Science, 298, 2133-2134.

Glickman, SW, McHutchison, JG, Peterson, ED și colab. (2009). Implicațiile etice și științifice ale globalizării cercetării clinice. N Engl J Med, 360, 816-823.

Yuval, R., Halon, DA, Merdler, A., et al. (2000). Înțelegerea pacientului și reacția la participarea la un studiu clinic randomizat dublu-orb (ISIS-4) în infarctul miocardic acut. Arch Intern Med, 160, 1142-1146.

Yuval, R., Uziel, K., Gordon, N., et al. (2001). Beneficiul perceput după participarea la studii cu insuficiență cardiacă pozitivă sau negativă/neutră: perspectiva pacienților. Eur J Heart Fail, 3, 217-223.

Yuval, R., Halon, DA și Lewis, BS (2001). Punctul de vedere al pacienților în studiile cu insuficiență cardiacă. JAMA, 285, 883-884.

Packer, M. (2000). Perspective actuale privind proiectarea studiilor de fază II cu noi medicamente pentru tratamentul insuficienței cardiace. Am Heart J, 139, S202-S206.

Deswal, A., Bozkurt, B., Seta, Y., et al. (1999). Siguranța și eficacitatea unui receptor solubil al factorului de necroză tumorală P75 (Enbrel, etanercept) la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 99, 3224-3226.

Bozkurt, B., Torre-Amione, G., Warren, MS, et al. (2001). Rezultatele terapiei țintite cu factor de necroză antitumorală cu etanercept (Enbrel) la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 103, 1044-1047.

Bozkurt, B., Kribbs, SB, Clubb, FJ, Jr., și colab. (1998). Concentrațiile relevante din punct de vedere patofiziologic ale factorului de necroză tumorală-alfa promovează disfuncția progresivă a ventriculului stâng și remodelarea la șobolani. Circulation, 97, 1382-1391.

Chow, S. -C., & Chang, M. (2007). Metode de proiectare adaptivă în traseele clinice. Boca Raton, FL: Chapman & Hall/CRC.

Chow, SC, Chang, M. și Pong, A. (2005). Considerarea statistică a metodelor adaptative în dezvoltarea clinică. J Biopharm Stat, 15, 575-591.

Coad, DS, & Ivanova, A. (2005). Utilizarea testului triunghiular cu alocare de tratament adaptativ la răspuns. Stat Med, 24, 1483-1493.

Hommel, G. (2001). Modificări adaptive ale ipotezelor după o analiză intermediară. Biom J, 43, 581-589.

Nagelkerke, N., Fidler, V., Bernsen, R., et al. (2000). Estimarea efectelor tratamentului în studiile clinice randomizate în prezența neconformității. Stat Med, 19, 1849-1864.

Branson, M. și Whitehead, J. (2002). Estimarea efectului tratamentului în studiile de supraviețuire în care pacienții schimbă tratamentul. Stat Med, 21, 2449-2463.

Simon, R., Thall, PF și Ellenberg, SS (1994). Noi modele pentru selectarea tratamentelor care urmează să fie testate în studii clinice randomizate. Stat Med, 13, 417-429.

DeMets, DL (2000). Proiectarea studiilor de fază II în insuficiența cardiacă congestivă. Am Heart J, 139, S207-S210.

Ellenberg, SS (2000). Design-uri cu picătură selectată în studiile clinice. Am Heart J, 139, S158-S160.

Sampson, AR și Sill, MW (2005). Design drop-the-losers: carcasă normală. Biom J, 47, 257-268.

Ellenberg, SS și Eisenberger, MA (1985). Un proiect eficient pentru studiile de fază III ale chimioterapiilor combinate. Cancer Treat Rep, 69, 1147-1154.

Thall, PF, Simon, R., & Ellenberg, SS (1989). Un design în două etape pentru alegerea dintre mai multe tratamente experimentale și un control în studiile clinice. Biometrie, 45, 537547.

Coad, DS, & Ivanova, A. (2005). Modele de urne secvențiale cu eliminare pentru compararea K > 3 tratamente. Stat Med, 24, 1995-2009.

O'Quigley, J., Pepe, M. şi Fisher, L. (1990). Metoda de reevaluare continuă: un design practic pentru studiile clinice de fază 1 în cancer. Biometrie, 46, 33-48.

Chang, M. și Chow, SC (2005). Un design adaptativ bayesian hibrid pentru studiile de răspuns la doză. J Biopharm Stat, 15, 677-691.

Hughes, MD (1993). Oprirea ghidurilor pentru studiile clinice cu tratamente multiple. Stat Med, 12, 901-915.

Stallard, N., Thall, PF și Whitehead, J. (1999). Proiecte teoretice de decizie pentru studiile clinice de fază II cu rezultate multiple. Biometrics, 55, 971-977.

Thall, PF și Cheng, SC (2001). Proiectări optime în două etape pentru studiile clinice bazate pe siguranță și eficacitate. Stat Med, 20, 1023-1032.

Zohar, S. și Chevret, S. (2001). Metoda de reevaluare continuă: compararea regulilor bayesiene de oprire pentru studiile de dozare. Stat Med, 20, 2827-2843.

Inhibarea glicoproteinei plachetare IIb/IIIa cu eptifibatidă la pacienții cu sindroame coronariene acute. (1998). Anchetatorii procesului PURSUIT. Glicoproteina trombocitară IIb/IIIa în angina instabilă: suprimarea receptorilor utilizând terapia Integrilin. N Engl J Med, 339, 436-443.

Lee, KL (2000). Dimensiunea probei și problemele de analiză intermediară pentru selectarea dozei. Am Heart J, 139, S161-S165.

Berry, DA (2006). Studii clinice bayesiene. Nat Rev Drug Discov, 5, 27-36.

Berry, DA (2005). Introducere în metodele bayesiene III: utilizarea și interpretarea instrumentelor bayesiene în proiectare și analiză. Clin Trials, 2, 295-300.

Lipscomb, B., Ma, G. și Berry, DA (2005). Predicții bayesiene ale rezultatelor finale: aprobarea de reglementare a unui implant spinal. Clin Trials, 2, 325-333.

Temple, R. (2005). Cum FDA ia în prezent decizii privind studiile clinice. Clin Trials, 2, 276-281.

Chow, SC și Chang, M. (2008). Metode de proiectare adaptivă în studiile clinice - o revizuire. Orphanet J Rare Dis, 3, 11.

Gheorghiade, M., & Pang, PS (2009). Sindroame de insuficiență cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 53, 557-573.

Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., et al. (2005). Sindroame de insuficiență cardiacă acută: starea actuală și cadrul pentru cercetările viitoare. Circulation, 112, 3958-3968.

Gheorghiade, M., Abraham, WT, Albert, NM, et al. (2006). Tensiunea arterială sistolică la internare, caracteristicile clinice și rezultatele la pacienții internați cu insuficiență cardiacă acută. JAMA, 296, 2217-2226.

Gheorghiade, M., Konstam, MA, Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele clinice pe termen scurt ale tolvaptanului, un antagonist oral al vasopresinei, la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă: studiile clinice EVEREST. JAMA, 297, 1332-1343.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului oral la pacienții spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace: EVEREST Outcome Trial. JAMA, 297, 1319-1331.

111a. Allen, LA, Hernandez, AF, O'Conner, CM, et al. (2009). Puncte finale pentru studiile clinice în sindroamele de insuficiență cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 53, 2248-2258.

Comitetul de Publicare pentru Investigatorii VMAC (Vasodilatație în Managementul ICC acută). (2002). Nesiritidă intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1531-1540.

Follath, F., Cleland, JG, Just, H., și colab. (2002). Eficacitatea și siguranța levosimendanului intravenos în comparație cu dobutamina în insuficiența cardiacă severă cu debit scăzut (studiul LIDO): un studiu randomizat dublu-orb. Lancet, 360, 196-202.

Louis, A., Cleland, JG, Crabbe, S., et al. (2001). Actualizare studii clinice: CAPRICORN, COPERNIC, MIRACLE, STAF, RITZ-2, RECUPERARE și RENAȘTERE și cașexia și colesterolul în insuficiența cardiacă. Repere ale sesiunilor științifice ale Colegiului American de Cardiologie, 2001. Eur J Heart Fail, 3, 381-387.

McMurray, JJ, Teerlink, JR, Cotter, G., și colab. (2007). Efectele tezosentanului asupra simptomelor și rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută: studiile controlate randomizate VERITAS. JAMA, 298, 2009-2019.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., şi colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Cleland, JG, Freemantle, N., Coletta, AP și Clark, AL (2006). Actualizarea studiilor clinice de la American Heart Association: REPAIR-AMI, ASTAMI, JELIS, MEGA, REVIVE-II, SURVIVE și PROACTIVE. Eur J Heart Fail, 8, 105-110.

Hernandez, AF, O'Connor, CM, Starling, RC și colab. (2009). Motivația și designul Studiului Acut al Eficacității Clinice a Nesiritidei în Trialul de Insuficiență Cardiică Decompensată (ASCEND-HF). Am Heart J, 157, 271-277.

Teerlink, JR (2003). Dispneea ca punct final în studiile clinice de terapii pentru insuficiența cardiacă acută decompensată. Am Heart J, 145, S26-S33.

Coletta, AP și Cleland, JG (2001). Actualizarea studiilor clinice: momentele principale ale sesiunilor științifice ale celui de-al XXIII-lea Congres al Societății Europene de Cardiologie—WARIS II, ESCAMI, PAFAC, RITZ-1 și TIME. Eur J Heart Fail, 3, 747-750.

Hernandez, AF, Velazquez, EJ, Dullum, MK și colab. (2006). Performanța contemporană a procedurilor chirurgicale de restaurare ventriculară: date din baza de date națională cardiacă a Societății Chirurgilor Toracici. Am Heart J, 152, 494-499.

Athanasuleas, CL, Buckberg, GD, Stanley, AWH și colab. (2004). Restaurarea ventriculară chirurgicală în tratamentul insuficienței cardiace congestive datorată dilatației ventriculare post-infarct. J Am Coll Cardiol, 44, 1439-1445.

Bourge, RC, Abraham, WT, Adamson, PB, et al. (2008). Studiu controlat randomizat al unui monitor hemodinamic continuu implantabil la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: studiul COMPASS-HF. J Am Coll Cardiol, 51, 1073-1079.

Kaptchuk, TJ, Goldman, P., Stone, DA și colab. (2000). Dispozitivele medicale au efecte placebo sporite? J Clin Epidemiol, 53, 786-792.

Rose, EA, Moskowitz, AJ, Packer, M., și colab. (1999). Procesul REMATCH: justificare, design și puncte finale. Evaluarea randomizată a asistenței mecanice pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive. Ann Thorac Surg, 67, 723-730.

Neaton, JD, Normand, SL, Gelijns, A., et al. (2007). Proiecte pentru studiile dispozitivelor mecanice de sprijin circulator. J Card Fail, 13, 63-74.

Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., et al. (2007). Terapia ghidată de peptide natriuretice din creier plasmatic pentru a îmbunătăți rezultatul în insuficiența cardiacă: Studiul multicentric STARS-BNP. J Am Coll Cardiol, 49, 1733-1739.

Cleland, JGF, Louis, AA, Rigby, AS, et al. (2005). Telemonitorizare noninvazivă la domiciliu pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu risc ridicat de internare recurentă și deces: studiul Sistemului de management al rețelei transeuropene de îngrijire la domiciliu (TEN-HMS). J Am Coll Cardiol, 45, 1654-1664.

Shah, MR, O'Connor, CM, Sopko, G. și colab. (2001). Studiu de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficienței cateterizării arterei pulmonare (ESCAPE): design și justificare. Am Heart J, 141, 528-535.

Teerlink, JR (2008). Învățarea punctelor COMPASS-HF: evaluarea monitorizării hemodinamice implantabile la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 51, 1080-1082.

Kasper, EK, Gerstenblith, G., Hefter, G., și colab. (2002). Un studiu randomizat privind eficacitatea îngrijirii multidisciplinare la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă cu risc ridicat de readmisie în spital. J Am Coll Cardiol, 39, 471-480.

Zerhouni, EA (2005). Cercetarea biomedicală din SUA: științe de bază, translaționale și clinice. JAMA, 294, 1352-1358.

Anderson, JL, Horne, BD, Stevens, SM și colab. (2007). Studiu randomizat de dozare de warfarină ghidată de genotip versus doza standard la pacienții care inițiază anticoagularea orală. Circulation, 116, 2563-2570.

Creșterea rapidă a cunoștințelor medicale începând cu anii 1970 a creat multe progrese în tratamentul bolilor cronice, iar tratamentul bolilor cardiovasculare a fost în centrul acestei progrese. Din păcate, traducerea în timp util a acestui progres în îngrijirea de zi cu zi a pacienților cu tulburări cardiovasculare rămâne problematică. Dezvoltarea ghidurilor de practică a apărut ca o strategie majoră pentru optimizarea utilizării modalităților terapeutice noi și existente, cu beneficii dovedite. Pentru a fi eficiente, aceste linii directoare trebuie nu numai să delimiteze clar care terapii sunt eficiente, ci și să ia în considerare numeroasele aspecte practice necesare pentru implementarea completă a tratamentelor specifice în îngrijirea pacienților. Atunci când grupurile profesionale abordează aceste două probleme, atât arta, cât și știința medicinei pot fi folosite pentru a obține rezultate mai bune pentru pacienți în bolile cardiovasculare asociate mult timp cu rate ridicate de mortalitate, morbiditate severă și calitate slabă a vieții.

Acest capitol descrie în detaliu aspectele teoretice ale dezvoltării ghidurilor și discută modul în care acestea au evoluat începând cu 1990. Principiile și metodele de dezvoltare a ghidurilor, care sunt strâns legate de mișcarea medicinei bazate pe dovezi, continuă să se schimbe pe măsură ce disciplina se maturizează. În plus, este examinat procesul prin care aceste principii și metode abstracte sunt aplicate pentru a genera ghiduri de practică pentru o problemă clinică specifică, insuficiența cardiacă.1-10 Revizuirea ghidurilor cheie pentru insuficiența cardiacă ilustrează dificultățile inerente în formularea unui document util din punct de vedere clinic pentru a traduce noile progrese în îngrijirea standard. Starea insuficienței cardiace – un sindrom complex cu multe manifestări clinice și alternative terapeutice care variază de la foarte bine stabilit la incert – este potrivită pentru abordarea ghidului.

JUSTIFICAREA ORIENTĂRII

DEZVOLTARE

Justificare

Pot fi prezentate multe argumente pentru a justifica elaborarea ghidurilor de practică clinică. Trei argumente deosebit de convingătoare sunt următoarele: (1) Cunoștințele medicale continuă să se acumuleze într-un ritm atât de rapid încât clinicienii individuali nu pot sintetiza rapid și adecvat noile informații și să adapteze strategii mai eficiente de îngrijire pentru numeroasele boli cu care se confruntă în practică; (2) sunt necesare standarde acceptate de îngrijire pentru ca și cea mai simplă monitorizare a practicii să aibă

loc; și (3) traducerea studiilor clinice în practica de zi cu zi este adesea dificilă din cauza lacunelor în cunoștințele privind modul de aplicare a terapiilor în practica reală. Aceste trei justificări specifice pentru dezvoltarea ghidurilor de practică sunt discutate în detaliu, după cum urmează.

Creşterea rapidă a cunoştinţelor medicale, atât fiziologice, cât și terapeutice, este de obicei recunoscută, dar efectele acestei creșteri rămân subapreciate. Apariția constantă a noilor progrese în cunoștințele medicale a creat așteptarea că rezultatele bolii se vor îmbunătăți nu numai într-un mod proporțional, ci și rapid după dezvoltarea cercetării. Metode noi de îngrijire se dezvoltă simultan în multe domenii diferite și astfel sarcina procesării noilor cunoștințe medicale a devenit imensă. Practicanții individuali nu pot sintetiza rapid aceste evoluții în practica lor zilnică fără ajutor.

Frecvent, liniile directoare sunt folosite ca standarde pentru controlul calității sau al procesului; această aplicație a rămas controversată pentru mulți furnizori de servicii medicale. O rațiune mai universal acceptată este aceea că un ghid de practică va accelera și uniformiza aplicarea progreselor în îngrijirea medicală și, astfel, va îmbunătăți furnizarea și rezultatele asistenței medicale. Variația substanțială în practica medicală pentru același proces de boală în diferite zone geografice a fost recunoscută de mult timp.11 Această variație poate fi oarecum justificată pe baza diferențelor regionale adevărate în exprimarea unei stări clinice. Cu toate acestea, o analiză atentă a datelor de utilizare versus profilul clinic sugerează că o mare parte din variația existentă nu poate fi luată în considerare pe această bază. Ghidurile bine pregătite oferă o bază excelentă pentru standardele de îngrijire în procesul de monitorizare.

Mulți clinicieni cred că numai rezultatele studiilor clinice sunt suficiente pentru a dicta standarde de practică și pentru a oferi o justificare adecvată.

CASETA 40-1 Ipotezele inerente care stau la baza Ghidurilor de practică

Trebuie luate decizii clinice.

Lipsa de acțiune nu este o opțiune

Cursul corect de acțiune nu este ușor evident

Există o metodă rezonabil de validă pentru a aborda baza de cunoștințe și a evalua dovezile medicale.

Există date dincolo de studiile clinice randomizate care îmbunătățesc luarea deciziilor medicale.

Incertitudinile rămân în ceea ce privește abordările de tratament după revizuirea totalității dovezilor medicale. Opinia expertului are un rol în deciziile de management.

Trebuie să fie disponibili experți cu interes și angajament față de problema clinică și procesul de ghidare.

și direcția pentru implementarea noilor terapii (vezi capitolul 39). Cu toate acestea, așa cum se subliniază în detaliu în această revizuire, traducerea progreselor în cunoștințele medicale în schimbări în practica clinică este destul de complexă pentru multe afecțiuni. Multe considerații dincolo de interpretarea unui anumit studiu clinic ca pozitiv sau negativ intră în joc. Ghidurile de practică oferă o strategie pentru a reduce decalajul dintre rezultatele studiilor clinice și implementarea noilor modalități terapeutice în practica comunitară.

Ipoteze inerente

Crearea acestor documente de poziție poate fi justificată în mod convingător; cu toate acestea, fezabilitatea dezvoltării unui ghid de practică valid și util depinde de anumite presupuneri inerente care sunt adesea la fel de mult un sistem de convingeri ca și fapte verificabile (Caseta 40-1). Dacă aceste ipoteze sunt îndeplinite sau nu, depinde de starea clinică luată în considerare. Orientările sunt cel mai justificate (1) atunci când anumite decizii trebuie luate în mod clar cu privire la specificul îngrijirii pacientului și (2) atunci când potențialele abordări ale îngrijirii sunt fie sigure (necesită adoptare pe scară largă) fie incerte (necesită clarificare). Orientările de practică oferă o utilitate deosebită pentru procesele bolii care au consecințe grave asupra sănătății individuale și publice, în care neacționarea are consecințe evidente. Trebuie să existe o metodă acceptabilă de evaluare a dovezilor medicale legate de starea bolii. Datele privind opțiunile terapeutice ar trebui să fie mai complexe decât studiile clinice riguroase care sunt ușor de interpretat. Experții care se concentrează pe studiul și îngrijirea problemei clinice și care pot acționa cu integritate independentă trebuie să fie disponibili pentru a executa procesul de ghidare. Aceste ipoteze de bază par a fi valabile pentru sindromul insuficienței cardiace.

ROLUL MEDICINII BAZATE PE DOAVE

Din 1990, medicina bazată pe dovezi a evoluat ca o alternativă semnificativă la abordările tradiționale de luare a deciziilor medicale și a devenit o bază critică a metodelor de dezvoltare a ghidurilor.12 Luarea deciziilor medicale tradiționale implică cu siguranță utilizarea principiilor științifice, inclusiv baza patofiziologică a bolii și integrează experiența clinică cu rezultatele studiilor clinice, în special ale studiilor randomizate. În ciuda elementelor comune cu medicina bazată pe dovezi, abordările tradiționale ajung la deciziile terapeutice într-un mod fundamental diferit, pe baza evaluării avantajelor și dezavantajelor în întâlnirile individuale cu pacienții. O astfel de luare a deciziilor ad-hoc nu decurge dintr-un plan luat în considerare în prealabil și nu este o consecință a unei abordări predefinite; în schimb, apare spontan. În schimb, medicina bazată pe dovezi subliniază necesitatea ca deciziile medicale să se bazeze pe cele mai bune date științifice, în special rezultate din studiile controlate randomizate și studiile observaționale sistematice, care sunt de obicei

dincolo de experiența individuală a medicului.13 Dar unde se încadrează experiența clinică și pacientul individual în luarea deciziilor privind medicina bazată pe dovezi? În mod interesant, chiar și o examinare superficială a lucrărilor cheie pregătite în timpul dezvoltării acestei discipline dezvăluie importanța aplicării „cele mai bune dovezi" cu privire la particularitățile și particularitățile cazului individual.14-15 Poate că cea mai bună modalitate de a rezolva această fuziune aparentă a două abordări contradictorii este să recunoaștem că medicina este o știință aplicată mai degrabă decât o știință naturală.10,17. optimizat.18

Medicina bazată pe dovezi a fost legată de dezvoltarea ghidurilor încă de la începutul acestei discipline, în măsura în care principiile acestei abordări se aplică nu numai acțiunilor medicilor individuali, ci și creării de politici de practică sau documente codificate pentru definirea managementului pacientului.19 Archie Cochrane, printre mulți alți autori, a recunoscut că sunt necesare metode formale pentru a evalua studiile multiple ale aceluiași aspect medical bazat pe dovezi și revizuiri medicale importante20. medicina.21 După cum era de așteptat, accentul pus pe medicina bazată pe dovezi pe analiza obiectivă a rezultatelor studiilor clinice randomizate și pe aderarea generală la metodele formalizate a creat conflicte în ceea ce privește calitatea ghidurilor de practică care au fost elaborate.22-23 O discuție detaliată a naturii dovezilor medicale este prezentată mai târziu în acest capitol; dezbaterea furnizează cu privire la valoarea relativă și, chiar și pentru unii clinicieni, utilitatea anumitor forme de evidență medicală. Abordările tradiționale depind în mare măsură de datele observaționale care au contaminat această formă de dovezi pentru mulți clinicieni. Un punct conceptual major se referă la specificarea naturii datelor observaționale sau nerandomizate care sunt evaluate. În mod tradițional, luarea deciziilor depinde în mare măsură de datele personale de observație care sunt rareori colectate sistematic sau printr-o metodă prospectivă, nu sunt supuse unei analize statistice riguroase, ghidate de obiective prestabilite și nu sunt replicate în niciun mod formal. Dacă sunt aplicate metode riguroase în colectarea datelor observaționale, totuși, se pot obține informații substanțiale despre eficacitatea medicamentelor, iar rezultatele abordărilor randomizate și nerandomizate sunt adesea complementare și aditive la utilizarea terapiilor la pacienți reali.24-29 Conceptele unui studiu clinic practic și designul de cohortă restrâns oferă exemple noi de metode de proiectare a liniilor directoare ale medicinei bazate pe dovezi30, care pot avansa. organismele continuă să abordeze potențialele probleme metodologice și să exprime în mod eficient contraargumentele în încercarea de a echilibra tensiunile și conflictele inerente descrise anterior34,35.

PROCESUL DE DEZVOLTARE A GHIDULUI

Rolul experților

Ghidurile sunt elaborate de grupuri de indivizi hotărâți, considerați a fi experți într-o anumită problemă clinică; adică au abilități și cunoștințe speciale dobândite din formare și experiență legate de focalizarea clinică a dezvoltării ghidurilor. Experții sunt identificați pe baza realizărilor vizibile, cum ar fi publicarea activităților clinice și de cercetare legate de o experiență clinică largă.

Experții dintr-un grup influențează fiecare aspect al dezvoltării ghidului. Unele dintre rolurile lor cheie includ definirea focusului clinic al ghidului, delimitarea dovezilor specifice care trebuie luate în considerare, oferirea accesului la date cheie care ar putea să nu fie publicate sau raportate complet, crearea unei sinteze a

Experții trebuie să definească domeniul de aplicare al problemei clinice care urmează să fie studiată în funcție de experiența lor clinică și de sensul lor asupra aspectelor importante ale problemei. Experții garantează CH 40 acces la cea mai largă bază de cunoștințe posibilă. Dovezile medicale publicate dintr-o varietate de surse sunt adesea incomplete. Rezultatele negative ale studiilor clinice ar putea să nu fie scrise sub formă de manuscris sau acceptate, mai ales în timp util, chiar dacă sunt pregătite pentru publicare. Detaliile privind constatările negative importante pot fi disponibile numai prin intermediul experților. În unele cazuri, aspectele critice ale studiilor clinice importante nu sunt reprezentate în mod adecvat în publicațiile studiilor. Accesul la aceste informații poate fi limitat la liderii de opinie.

Experții sintetizează dovezile disponibile într-un mod care nu poate fi făcut de neexperti. Ei evaluează plauzibilitatea biologică a unei anumite terapii. Plauzibilitatea biologică este un determinant important al greutății finale a dovezilor sau al puterii concluziei pentru o anumită strategie terapeutică. Deși eficacitatea medicamentului pentru bolile cardiovasculare nu este în mod obișnuit înțeleasă cu precizie, unei terapii bazate pe o teorie fiziopatologică de bază bine stabilită i se acordă mai mult sprijin. Opinia experților trebuie să abordeze în special lacunele în dovezile terapeutice, deoarece pentru multe aspecte importante ale îngrijirii pacienților, chiar și datele de cohortă nu sunt disponibile. Dovezile din opinia experților corect construite sunt indispensabile pentru transpunerea dovezilor științifice în practica clinică reală. Experții sunt responsabili pentru tonul și efectul documentului final al ghidului. Capacitatea lor de a crea o publicație convingătoare, alfabetizată, ușor de utilizat, cu caracter practic, bazată pe o bază științifică solidă, este crucială.

Prezentare generală asupra dezvoltării ghidului

Numeroși pași sunt implicați în dezvoltarea și implementarea unui ghid de practică (Caseta 40-2). Punctele cheie ale acestui proces sunt discutate după cum urmează, atât ca concepte abstracte, cât și prin exemple concrete din experiența dobândită în dezvoltarea ghidului de practică al Societății de Insuficiență Cardiacă din America (HFSA)7.

Pasul inițial este definirea domeniului de aplicare a problemei clinice specifice. Această primă parte a procesului este de obicei problematică, iar finalizarea ei cu succes ar trebui să fie obiectivul inițial al grupului de orientare. De exemplu, insuficiența cardiacă este un sindrom cu un număr de manifestări clinice distincte și procese fiziopatologice care necesită multe strategii de tratament diferite care sunt stabilite în grade diferite. Resursele disponibile, caracterul adecvat al dovezilor pentru anumite aspecte ale procesului bolii și probabilitatea dezvoltării unui consens pot determina domeniul de aplicare al ghidului.

Ghidul inițial HFSA, publicat în 1999, a avut un accent restrâns concentrându-se pe tratamentul farmacologic

CASETA 40-2 Etape în elaborarea unui ghid de practică

Determinarea domeniului de aplicare al ghidului de practică

Identificarea dovezilor medicale relevante pentru ghid Specificarea tipului de dovezi și ponderea relativă a dovezilor Formularea puterii dovezilor în recomandări Stabilirea justificării terapeutice pentru terapiile recomandate

Formularea puterii recomandărilor pentru terapii specifice Crearea unui document, inclusiv stabilirea structurii Dezvoltarea unui proces de revizuire a documentului Diseminarea ghidului de practică

Determinarea ciclului de viață al documentului de disfuncție ventriculară stângă cronică, simptomatică. Alte subseturi distincte ale sindromului clinic de insuficiență cardiacă (adică insuficiență cardiacă acută, decompensată și „disfuncție diastolică") nu au fost luate în considerare. După acest prim efort, HFSA a finalizat elaborarea unui al doilea ghid de practică cuprinzător, care a inclus majoritatea aspectelor legate de insuficiența cardiacă și a fost publicat în 2006. Conținutul ghidului evoluează atunci când organismul care dă comanda este o societate, iar această continuitate și progresie sunt punctele forte ale ghidurilor de practică dezvoltate de astfel de grupuri.

Al doilea pas esențial în elaborarea ghidului este identificarea dovezilor cheie care trebuie luate în considerare la formularea documentului. În cazul ghidului HSFA, acest proces depindea în mare măsură de membrii comitetului implicați. Alte grupuri de ghidare au fost mai complexe, constând din membri ai comitetului în echipă cu un personal de cercetare pentru a se asigura că este produsă o revizuire mai formală și sistematică a tuturor dovezilor disponibile.36 Eforturile sistematice ajută la asigurarea completitățiii și adecvării procesului de revizuire. Evaluările sistematice pot fi un proces costisitor și sunt probabil cel mai bine direcționate către zone specifice cu date deosebit de bogate sau complexe. Personalul de cercetare dedicat asociat cu comitetul sau organizațiile de cercetare contractuale este, în general, esențial pentru procesul de revizuire sistematică. Cu toate acestea, responsabilitatea interpretării rezultatelor oricărei revizuiri sistematice revine în cele din urmă experților clinici însărcinați să elaboreze ghidul.

Al treilea pas implică stabilirea unei strategii de evaluare a cunoștințelor medicale privind tratamentele și planurile de îngrijire care pot fi aplicate unei anumite afecțiuni. S-au depus eforturi substanțiale pentru a defini rolul pe care ar trebui să îl joace anumite tipuri de dovezi și pentru a stabili reguli pentru a evalua calitatea dovezilor disponibile.

Al patrulea pas al elaborării ghidului se referă la procesul de redactare și revizuire a ghidului înainte de acceptarea acestuia de către organismul de comandă. Elaborarea unui document scris este partea esențială a acestei etape. Acesta oferă un mecanism de precizie a

gândirii și un mijloc de a obține o revizuire atentă, critică și rafinare a problemelor controversate și problematice. În mod ideal, în această etapă importantă, schimburile între evaluatori într-un proces punct și contrapunct pot fi aplicate la aspecte specifice ale ghidului pentru a clarifica și a îmbunătăți în continuare documentul final. Stilul și limbajul referitor la recomandările specifice trebuie să fie consecvente. Acest aspect al procesului de ghidare necesită forță de muncă, în măsura în care procesul de scriere este dificil și ar trebui să fie efectuat de experții din domeniul sănătății din comitetul de ghidare sau grupul de redactare.

Evaluările interne și externe solide în timpul finalizării ghidului de practică sunt, de asemenea, cruciale. Evaluatorii pot fi externi comitetului sau organizației, iar comentariile lor pot fi asimilate într-o măsură variabilă. Acești recenzori oferă perspective noi și o expertiză adăugată procesului de dezvoltare. Perspectivele diferite oferă de obicei echilibru și concentrare efortului. În procesul de ghidare al HFSA, consiliul executiv al organizației a servit ca evaluatori primari (Figura 40-1). Acest lucru a permis integrarea unei cantități substanțiale de expertiză și experiență suplimentară în ghidul final. Cu toate acestea, recenziile limitate în cadrul organizației care a comandat ghidul pot avea anumite limitări legate de părtinirile grupului. Atât revizuirea organizațională internă, cât și perspectivele medicale diferite ale experților externi constituie cea mai bună abordare.

Al cincilea pas în elaborarea și implementarea ghidului este diseminarea documentului. Sunt disponibile multe căi, iar expunerea media ar trebui să fie diversă. Orientările cuprinzătoare sunt de obicei lungi în format complet, dar pot fi condensate într-o serie de carduri de buzunar și puse la dispoziție online prin link-uri hipertext de la recomandări la secțiuni de fundal pentru a furniza mai multe detalii și materiale de referință. Documentele bazate pe web care pot fi descărcate pe dispozitive de calcul portabile au devenit populare; ei

CASETA 40-3 Procesul de evaluare a dovezilor medicale pentru a stabili un ghid de practică

Definiți
punctul de plecare -
Domeniul de activitate

recenzie.

prezintă oportunitatea de utilizare la punctul de îngrijire și ușurează căutarea unor informații specifice.

Un alt aspect important al procesului de elaborare a ghidului se concentrează pe minimizarea impactului pe care conflictele de interese îl pot avea asupra formării documentului ghid. Deși conflictele de interese s-au concentrat în mod corect pe probleme financiare, ele pot apărea din mai multe motive și ar trebui să includă orice tip de părtinire individuală care va face neobiectivă evaluarea dovezilor medicale sau declararea recomandărilor. Informațiile referitoare la sursele de sprijin, fie personale sau în scopuri de cercetare, ar trebui colectate periodic în timpul procesului de dezvoltare și disponibile pentru control după publicarea documentului. Membrii individuali ai grupului de orientare ar trebui să fie cei mai conștienți de potențiale conflicte și ar trebui să se retragă de la aspectele dezvoltării ghidului în care cred că ar putea fi părtinitori. Prezența unui anumit grad de conflict de interese este inevitabilă din cauza componenței necesare a grupurilor de orientare. Recunoașterea potențială și conștientizarea potențialului de conflicte de interese sunt esențiale.

Etapa finală a dezvoltării ghidului se referă la ciclul de viață al documentului produs. În cele mai multe cazuri, este avantajos ca ghidul să evolueze ca un document „viu", al cărui revizuiri ulterioare se bazează pe noi progrese în cunoștințe și pe răspunsurile practicienilor care încearcă să folosească ghidul în practica de zi cu zi. De exemplu, din cauza noilor cunoștințe despre insuficiența cardiacă din studiile clinice randomizate în desfășurare și alte cercetări, informațiile despre noile progrese trebuie să fie încorporate în documentele ghid. Chiar și o revizuire anuală a aspectelor critice ale ghidului pentru insuficiența cardiacă nu este nerealistă, având în vedere ritmul noilor progrese. Elaborarea unui document „viu" a devenit în mod clar un obiectiv major pentru societățile care formulează linii directoare pentru insuficiența cardiacă, dar este necesar un angajament substanțial din partea membrilor societății pentru a-l susține.

ABORDĂRI ALE DOVENTELOR MEDICALE

Revizuirea dovezilor medicale pentru eficacitatea tratamentelor

Tipuri de dovezi disponibile

Revizuirea critică a datelor din studiile clinice

Integrarea opiniilor experților

Dincolo de pozitivitatea sau negativitatea dovezilor

Gradul de pozitivitate sau negativitate

Replicare

Plauzibilitatea biologică

Totalitatea dovezilor

Determinarea gradului de justificare terapeutică

Eficacitate

Siguranţă

Tolerabilitate

Practicitate

Justificare

Abordare bazată pe dovezi a utilizării practice a terapiei

Dozare

Monitorizarea efectelor secundare și a eficacității

Durata terapiei

Ajustarea prescripțiilor concomitente

experiență iterativă cu formularea ghidurilor și o mai bună definire a aspectelor cheie.39-41 Acest proces complex poate fi subdivizat într-o serie de elemente critice: (1) metoda de identificare a dovezilor cheie și de determinare a tipurilor și punctelor forte ale dovezilor de interes, (2) evaluarea validității științifice a fiecărei dovezi analizate și (3) construirea unei strategii pentru cântărirea diferitelor tipuri de dovezi sau a unei anumite intervenții în favoarea unei concluzii sau a unei anumite intervenții eutice. Aceste trei etape majore sunt discutate în detaliu după cum urmează, astfel încât nuanțele inerente acestei părți a procesului de ghidare să poată fi înțelese mai bine.

Identificarea dovezilor

Sunt utilizate o varietate de tehnici pentru a identifica dovezile medicale cheie care trebuie revizuite în procesul de ghidare. Disponibilitatea pe scară largă a bazelor de date computerizate ale literaturii medicale (de exemplu, PubMed) care pot fi căutate într-o manieră organizată a facilitat acest proces. Căutările în literatură sunt concepute pentru a identifica articole sau rapoarte cheie prin utilizarea termenilor de căutare adecvaţi. Cu toate acestea, alte metode de identificare a dovezilor sunt esențiale pentru a completa acest proces. Recenziile referințelor compilate pentru articole cheie sau rapoarte ale studiilor și altor cercetări clinice pot fi surse suplimentare de dovezi. Membrii grupului de redactare a ghidurilor ar trebui să examineze rezultatele căutărilor efectuate și să ofere informații, deoarece pot cunoaște referințe suplimentare importante.

Tipuri de dovezi

Unele detalii referitoare la tipurile specifice de dovezi aplicabile la elaborarea ghidurilor de practică și atribuirea meritului relativ pentru aceste dovezi sunt de interes (Tabelul 40-1). Dovezile derivate din studiile de cohortă sunt din ce în ce mai consultate în elaborarea ghidului, deoarece acumularea de date din studiile clinice permite comitetelor de ghid să

abordeze problemele importante în practică, mai degrabă decât obiectivul principal al muncii de studiu. Studiile de cohortă constau atât în analize de subgrup prospective, cât și retrospective ale studiilor clinice, analize caz-control sau tendință în care sunt utilizate subseturi de populații din studii, precum și analize ale studiilor doză-răspuns care pot implica toată sau o parte din populația din studiile clinice. Acest tip de dovezi au fost bine recunoscute

limitări inerente. Studiile de acest tip sunt de obicei de natură post-hoc și implică subgrupuri ale populației de studiu care nu au fost create printr-un proces aleatoriu. Ori de câte ori este posibil, aceste analize ar trebui să se bazeze pe ipoteze pre-hoc. Stratificarea prospectivă a procesului de randomizare poate fi inclusă pentru a ajuta la asigurarea echilibrului pentru comparațiile anticipate de subgrup sau pentru a evita părtinirea în compararea terapiei. Adesea se efectuează o serie de analize de subgrup; acest lucru crește potențialul pentru o descoperire întâmplătoare care rezultă din erori care apar din testarea ipotezelor multiple. În plus, există adesea probleme legate de puterea unor astfel de studii de a detecta diferențele de tratament și de generalizarea oricăror rezultate pozitive sau negative. În ciuda acestor limitări, studiile din această categorie au adesea o influență semnificativă asupra dezvoltării ghidurilor, deoarece abordează probleme de mare importanță clinică care adesea nu pot fi rezolvate pe baza datelor clasice ale studiilor clinice randomizate. În loc să se bazeze doar pe opinia experților, dezvoltatorii de ghiduri pot folosi analizele de cohortă ca o modalitate oficială de a aborda unele dintre aceste probleme.

Dovezile observaționale pot lua forma unor studii epidemiologice sau a opiniilor experților. Studiile epidemiologice, prin definiție, nu pot stabili relația dintre un anumit tratament și orice efecte benefice sau dăunătoare. Cu toate acestea, aceste studii pot sugera puterea asocierii dintre un anumit tratament și rezultatele clinice importante (vezi și Capitolul 22). Opinia experților, discutată mai târziu în acest capitol, este o altă formă de date observaționale care alcătuiește corpul de dovezi luate în considerare în procesul ghidului. Este de obicei o parte critică a oricărui ghid care are merit în practica clinică. Documentul de orientare ar trebui să identifice în mod clar natura dovezilor pentru recomandări specifice, astfel încât acele domenii acoperite de opinia experților să poată fi identificate în mod clar.

Puterea dovezilor

Documentul ghidului de practică ar trebui să indice puterea dovezilor pentru fiecare recomandare specifică prin utilizarea unui sistem de clasificare similar cu cel prezentat în Tabelul 40-1. Acest lucru permite practicienilor să înțeleagă mai bine natura dovezilor care stau la baza anumitor recomandări. Caracterizarea precisă a puterii dovezilor este clasificată prin analiza experților și variază într-o oarecare măsură între ghiduri. Unele ghiduri de practică sunt mai conservatoare în ceea ce privește criteriile de calificare a dovezilor cel mai înalt (nivelul de forță al dovezilor A din Tabelul 40-1); sunt necesare cel puțin două studii clinice pozitive pentru a atinge acest nivel de dovezi. Pe măsură ce se

acumulează experiența cu aplicarea liniilor directoare, va fi mai clar dacă sistemul actual este corect în prezicerea tendințelor pe termen lung în terapia acceptată și noile cunoștințe despre tratamente.

Interpretarea studiilor clinice randomizate

S-a depus mult efort în dezvoltarea unor criterii specifice prin care ar trebui evaluate studiile randomizate. Modul în care sunt raportate studiile trebuie revizuit în detaliu. Designul studiului a fost raportat prospectiv? Sunt metodele statistice complet detaliate și au fost urmate în analiza datelor din studiu? Au fost datele cheie dezvăluite în raportul primar sau pivot al rezultatelor studiului?

Probleme specifice analizei statistice

O descriere completă a problemelor legate de analiza statistică a datelor din studiile clinice depășește scopul acestui capitol. Cu toate acestea, mai multe puncte par să apară frecvent atunci când datele din studii specifice sunt utilizate pentru elaborarea ghidurilor. O întrebare cheie este dacă un studiu și-a îndeplinit obiectivul principal. Pozitivitatea, așa cum este definită în planul analitic pentru studiu, ar trebui să fie determinată în mod clar din raportul studiului. Deși pot apărea controverse cu privire la definiția matematică a semnificației statistice, designul studiului clinic ar trebui să permită determinarea rapidă a obiectivului primar și a nivelului de semnificație specificat pentru atingerea obiectivului primar. Unele studii privind insuficiența cardiacă au prezentat mai multe obiective primare, identificate fie prospectiv, fie retrospectiv. Obiectivele primare multiple necesită o anumită decizie cu privire la distribuția valorilor probabilității necesare pentru a minimiza tipul I sau o eroare la nivelul $P < .05$.

O altă preocupare importantă este interpretarea rezultatelor referitoare la obiectivele secundare, cum ar fi spitalizarea pentru agravarea insuficienței cardiace. Acestea sunt adesea de interes semnificativ, ca în cazul stării de prevenire a studiului Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) și sunt traduse în recomandări ghid, chiar dacă obiectivul principal al studiului nu a fost îndeplinit. Consecvența rezultatelor favorabile pentru obiectivele secundare este, de asemenea, importantă. De exemplu, numărul total de spitalizări poate fi neafectat sau crescut, în timp ce spitalizările legate de insuficiență cardiacă sunt reduse.

Limitările studiilor clinice randomizate pozitive

Alte aspecte decât rezultatul dihotomic al unui studiu trebuie luate în considerare atunci când rezultatele unui anumit studiu clinic sunt utilizate în practica de zi cu zi. Două aspecte importante de luat în considerare sunt dimensiunea eșantionului și generalizarea rezultatelor studiului.

Studiile clinice la scară largă cu multe evenimente oferă, în general, cele mai precise dovezi pentru elaborarea ghidurilor, în special pentru evaluarea efectului terapiilor asupra obiectivelor, cum ar fi mortalitatea și morbiditatea. Studiile ale căror proiecte necesită un

număr specificat de evenimente, mai degrabă decât realizarea unei dimensiuni prespecificate a eșantionului, care se bazează pe estimări ale ratelor de evenimente, au mai multe șanse să atingă acest obiectiv. Numeroase studii cu insuficiență cardiacă de dimensiuni mici până la moderate au dat rezultate care nu au fost replicate de studii suplimentare mai mari. Au fost oferite diverse explicații pentru acest eșec de a replica studiile inițiale. Aceste explicații, totuși, au întărit în mod esențial conceptul că un număr mare de evenimente la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt necesare pentru a se asigura că o constatare pozitivă asupra obiectivelor de mortalitate și morbiditate nu este falsă.

Studiile clinice implică întotdeauna pacienți selectați dintr-o populație cu diagnosticul unei anumite boli sau sindrom. Prejudecățile de selecție iau mai multe forme și pot restricționa semnificativ implicațiile rezultatelor pozitive ale studiului. Criteriile de includere și excludere pot avea ca rezultat o populație de studiu prea restrânsă pentru a avea aplicabilitate clinică largă. Deși procesul de screening nu este în general bine raportat, este important să se revizuiască ceea ce a fost folosit pentru a obține populația studiată, precum și criteriile de includere și excludere. Cerințele pentru un anumit grad de boală sau absența unor factori comorbidi specifici sunt tipice și pot restricționa aplicarea rezultatelor studiului. Procesul de monitorizare necesar pentru asigurarea siguranței este un alt aspect care poate influența generalizarea rezultatelor studiului. Din cauza preocupărilor legate de generalizare, în ciuda pozitivității rezultatelor specifice ale studiilor,

Cântărirea dovezilor: Ierarhia valorii relative

În mod tradițional, procesul de cântărire a dovezilor începe cu dezvoltarea unei ierarhii privind validitatea științifică și valoarea diferitelor tipuri de dovezi medicale. Aceasta permite evaluarea obiectivă a ponderii relative a argumentelor pro și împotriva unui anumit tratament.42 Rezultatele studiilor clinice randomizate continuă să li se acorde cel mai înalt rating dintre tipurile de dovezi disponibile. Cu toate acestea, limitările cunoscute ale rezultatelor din studiile clinice și valoarea altor tipuri de dovezi au determinat elaborarea ghidurilor să se angajeze într-un proces mult mai complex în ceea ce privește evaluarea dovezilor medicale. Acest proces este probabil cel mai bine descris ca o integrare a multor tipuri de dovezi, inclusiv opinia experților care are ca rezultat formularea unui consens în sprijinul sau împotriva anumitor terapii sau strategii de management.

Opinia expertului ca dovadă

Valoarea opiniei experților a dovezilor utile în elaborarea ghidului rămâne un punct de controversă. Pentru critici, opinia experților este pur și simplu o altă formă de dovezi observaționale derivate din munca clinică în îngrijirea zilnică a pacientului. Această experiență este supusă părtinirilor și limitărilor cunoscute ale experienței practicienilor individuali care îngrijesc un număr mic de pacienți într-un anumit cadru de practică. Pentru susținătorii opiniei experților, acest tip de dovezi reprezintă sinteza complexă a expertului a fiziopatologiei bolii, studiul direct al pacienților și schimbul de experiență și idei cu colegii. În mod ideal, natura experienței de îngrijire a pacientului pentru majoritatea experților ar trebui să fie fundamental diferită de cea a practicienilor individuali din majoritatea

instituțiilor de îngrijire. Experții clinici ar trebui să aibă o experiență substanțială, derivată din îngrijirea directă pentru mulți pacienți, care este punctul central al ghidului de practică în curs de dezvoltare. În plus, ca lideri de gândire sau de opinie, ei ar trebui să fie expuși experiențelor multor practicieni într-o varietate de medii de practică. Prin contactul cu numeroși furnizori de servicii medicale care pot trimite sau discuta cazurile pacienților cu aceștia, experții pot întâmpina probleme rare de siguranță și pot evalua eficacitatea anumitor tratamente într-un spectru foarte larg de cazuri.

Procesul de ghidare necesită o echipă de experți care acționează în comun, nu o serie de indivizi izolați. În cel mai bun caz, opinia experților este construită din experiența multor experți implicați în elaborarea ghidului. Când membrii comitetului lucrează împreună, experiența lor colectivă este mai puternică decât cea a unui practician individual. Atunci când experiența compozită a experților favorizează sau nu în mod constant o anumită terapie, dovezile sunt puternic ponderate.

Includerea dovezilor bazate pe opinia experților stabilește scena pentru potențiale conflicte între evaluările subiective ale experților și dovezile obiective din studii și alte date. Aceste conflicte par să ia două forme. Una se referă la evaluarea rezultatelor studiilor clinice de către experți. În cazuri particulare, defectele pot fi evidente pentru un expert și nu pentru altul. Rezervele cu privire la generalizarea rezultatelor studiilor și lacunele în cunoștințe lăsate de datele studiului pot diferi între membrii grupului. A doua zonă de conflict potențial se referă la experiența expertului cu anumite terapii din propria practică. În circumstanțe ideale, evaluarea valorii clinice de către experții grupului este congruentă cu cea mai înaltă calitate a dovezilor obiective disponibile, de obicei rezultatele studiilor clinice randomizate. Astfel, punctul de vedere al expertului asupra valorii unei terapii în practica zilnică în afara limitelor unui studiu clinic și a potențialelor implicații ale rezultatelor studiului pentru îngrijirea pacientului este contrastată cu abordarea bazată pe dovezi.

Când opinia subiectivă a experților nu este congruentă cu mai multe dovezi științifice obiective, fie pro sau împotriva unei terapii, cum se rezolvă discrepanța? Opinia subiectivă ar trebui să se concentreze pe argumente convingătoare bazate pe probleme potențiale cunoscute cu dovezi obiective. Din păcate, nu există reguli absolute CH 40 pentru a elimina rezultatele studiului sau pentru a decide că limitările studiului sunt suficiente pentru a contracara un rezultat statistic pozitiv în mod tradițional. Majoritatea liniilor directoare au scopul de a rezolva aceste probleme foarte dificile printr-o opinie consensuală a membrilor panelului implicați. Strategiile pentru a ajunge la un consens asupra recomandărilor bazate pe opinia experților nu sunt bine definite. Cu toate acestea, o discuție deschisă și dinamică pare crucială pentru a preveni ca un consens să fie condus de unul sau mai mulți experți cu opinii puternice. Lucrul din documente scrise facilitează acest proces și oferă oportunitatea de a primi feedback grupului. Atunci când opinia experților ajunge la un consens puternic, aceasta poate trece peste rezultatele pozitive sau negative din probe de orice tip (inclusiv a. date din studiile clinice individuale). În schimb, dovezile = în câteva cazuri pot fi atât de controversate încât împiedică obținerea consensului. Când nu se poate ajunge la un consens clar, o acțiune este de a prezenta mai mult de o abordare posibilă cu privire la aplicarea unei

anumite terapii. Acest lucru poate lua forma unui raport majoritar-minoritate sau forma a două alternative evaluate în mod egal de juriu. Abordarea problemelor controversate este esențială pentru succesul practic al unui ghid, deoarece luptele întâmpinate de panel vor fi ca cele cu care se confruntă clinicienii în practica lor de zi cu zi. O credință inerentă procesului de ghidare este că judecata luată în considerare de către experți credibili în aceste domenii controversate este mai probabil să fie corectă decât deciziile ad-hoc luate „la fața locului” de către medici în practică. Ș.

c

n>

EFICACITATE ÎN CONTEXT MAI larg

Presa care raportează descoperiri medicale noi, precum și practicienii individuali, se concentrează adesea doar pe dacă rezultatele unui studiu au fost interpretate ca pozitive sau negative. Evaluarea datelor din studiu în elaborarea ghidurilor de practică ar trebui să depășească dacă rezultatele îndeplinesc o anumită definiție statistică a semnificației pentru obiectivul principal al studiului. Elementele suplimentare analizate din datele din studiile clinice tind să perfecționeze și să clarifice rezultatele studiului.43 Elementele majore din acest proces de evaluare includ de obicei (1) obiectivele studiate, (2) gradul de pozitivitate sau negativitate a rezultatelor studiului, (3) dacă constatările cheie au fost replicate de alte lucrări sau dacă studiul a fost realizat pe baza rezultatelor unei serii de studii și (4) susținerea totală a studiilor sau a dovezilor4. contraindicarea unei anumite terapii.

Obiectivele studiate

Pentru insuficiența cardiacă, puterea recomandării a avut tendința de a fi influențată semnificativ de efectul pe care terapiile îl au asupra morbidității și mortalității. Medicamentele sau procedurile care reduc riscul acestor rezultate sunt recomandate cu tărie, în timp ce terapiile care reduc doar simptomele și îmbunătățesc calitatea vieții primesc mai puțin sprijin. Această orientare poate fi atribuită efectului profund pe care insuficiența cardiacă îl are asupra acestor evenimente clinice de interes major. În plus, unii clinicieni percep că aceste obiective, în special mortalitatea, au avantajul obiectivității necesare pentru a stabili în mod clar eficacitatea chiar și în cadrul studiilor clinice controlate. Alte obiective, cum ar fi scorurile simptomelor sau calitatea vieții, sunt suficient de subiective pentru a face măsurarea dificilă. Instrumentele utilizate pentru cuantificarea acestor efecte sunt adesea greu de aplicat

Gradul de pozitivitate sau negativitate

CH 40 Studiile randomizate pot avea suficientă putere pentru a fi pozitive din punct de vedere statistic, dar terapia poate produce numai beneficii clinice ușoare, care cu greu impune o schimbare în practica standard. În schimb, studiile terapeutice pot demonstra, în cazuri rare, un beneficiu clinic profund care merită o atenție specială într-un ghid de

practică. ^-Blocarea insuficienței cardiace (vezi capitolul 46), în care amploarea beneficiului clinic este mare, este un exemplu.

Replicare și modificare

Replicarea este cheia progresului în știința de bază. Rezultatele multor experimente unice bine concepute sunt confirmate în acest fel, iar „experimentele eșuate" cu rezultate neobișnuite pot fi fundamentate și pot duce la noi perspective și descoperiri. Din fericire, pentru multe terapii favorabile, sunt disponibile date dintr-o serie de studii clinice pentru a consolida dovezile pentru eficacitate. Replicarea strictă este, desigur, mult mai dificil de realizat în studiile clinice, chiar și cu cea mai bună intenție; de exemplu, în studiile efectuate secvenţial în timp, atât populaţiile de pacienţi studiate, cât şi terapiile administrate concomitent pot fi diferite. În ciuda acestor limitări, este important ca studiile clinice cu populații similare și terapie de fond comparabilă să producă rezultate concurente. Din păcate, deoarece știința medicală implică subiecți umani, replicarea este adesea dificilă, iar evaluarea unui tratament poate depinde de rezultatul unui singur studiu randomizat. Eșecul de a replica în mod consecvent o constatare este mai puțin problematică dacă există un număr suficient de studii clar pozitive.

Experiența în laboratorul de bază sugerează că o altă strategie - efectuarea de studii în serie cu rezultatele muncii anterioare pentru a optimiza proiectele de studii viitoare - ar trebui aplicată mai frecvent în cercetarea clinică. Din păcate, din cauza timpului necesar de obicei pentru organizarea și finalizarea studiilor umane, această strategie utilă este mai puțin frecvent utilizată în știința clinică decât este replicarea. Din cauza limitărilor actuale ale finanțării, este foarte dificil să se continue investigația atunci când rezultatele inițiale privind terapia sunt negative, chiar dacă doza selectată sau populația de pacienți este în cele din urmă înțeleasă a fi incorectă.

Dincolo de eficacitate: TRATAMENTUL ESTE JUSTIFICAT?

Orientările de practică trebuie, din dovezile disponibile, să determine mai mult decât dacă un tratament este eficient sau nu. Tratamentul poate avea efecte benefice asupra anumitor aspecte ale unei probleme clinice, dar totuși poate fi dificil de justificat ca parte a îngrijirii standard. Justificarea terapeutică este o modalitate de a conceptualiza modul în care beneficiul clinic net și caracterul practic sunt evaluate în raport cu un ghid de practică. Mai multe caracteristici ale terapiei afectează în mod semnificativ cât de răspândită poate și ar trebui să fie aplicarea noilor tratamente. Din ce în ce mai mult, comitetele iau în considerare cu atenție nu numai raportul risc-beneficiu, ci și eficiența costurilor a terapiilor noi. Considerațiile de siguranță pot să nu fie complet simple. În cazul anumitor pacienți bolnavi cu disperare, un risc mai mare de reacții adverse poate fi acceptabil, iar calitatea dovezilor pentru eficacitate poate fi mai puțin riguroasă.

Analiza costuri și cost-beneficiu nu au fost considerații majore în timpul dezvoltării majorității ghidurilor, fie pentru insuficiența cardiacă, fie în alte domenii. Cu toate acestea, din cauza recunoașterii din ce în ce mai mari a poverii financiare a noilor terapii și a crizei

care se profilează în Medicare, pe măsură ce numărul beneficiarilor crește dramatic, problemele financiare au devenit un accent major în medicina cardiovasculară. În practică, elaborarea ghidurilor, comitetele nu pot ignora, în general, acest aspect al îngrijirii mult mai mult timp.

Siguranța este evident o prioritate, dar tolerabilitatea și caracterul practic sunt, de asemenea, considerații importante atunci când progresele în îngrijire sunt aplicate în practică. O terapie poate fi sigură, dar totuși asociată cu efecte secundare minore deranjante. Aceste reacții adverse pot să nu producă probleme medicale semnificative, dar pot fi suficiente pentru a determina pacienții să nu mai respecte terapia. Practicitatea este o preocupare deosebită pentru terapia farmacologică, care adesea trebuie luată pe o perioadă prelungită în ambulatoriu. Comoditatea administrării devine un test critic în acest context; terapia o dată pe zi este un obiectiv comun.

DETERMINAREA PUTERII RECOMANDĂRII

Procesul analitic utilizat pentru a determina puterea recomandărilor într-un ghid de practică este dificil de prezentat într-un mod clar.44 Determinarea valorii pe baza totalității dovezilor disponibile pare a fi critică atunci când este formulată puterea recomandărilor. Totalitatea dovezilor, așa cum se discută în detaliu în secțiunea următoare, se referă la impresia dobândită despre un tratament pe baza unei sinteze a tuturor tipurilor de date științifice, favorabile și nefavorabile, referitoare la o terapie. Scopul dezvoltării terapeutice este de a obține cea mai bună soluție la problemele de cost, confort și siguranță, asigurându-se totodată că tratamentul este eficient. Formularea puterii recomandărilor ia în considerare toate aceste aspecte ale terapiei.

Totalitatea dovezilor terapeutice

Întregul corp de dovezi științifice pentru o terapie include nu numai rezultatele experimentelor umane, ci și opiniile experților și constatările din studii epidemiologice și științifice de bază. Este acceptat că acordul între diferite tipuri de dovezi, în special din studii cu metode diferite, adaugă greutate probabilității ca o anumită terapie să fie valoroasă. Medicina bazată pe dovezi este adesea echivalată cu evaluarea sumară a câtorva studii clinice. Cu toate acestea, cea mai bună judecată pare să rezulte din integrarea datelor din studiile disponibile cu informațiile din laboratorul de bază și rezultatele studiilor observaționale și epidemiologice. Terapiile susținute de mai multe linii de dovezi sunt percepute ca componente necesare ale managementului bolii. În schimb, tratamentele dovedite a fi eficiente doar prin date limitate ale studiilor clinice și lipsa altor dovezi de susținere sunt adesea recomandate mai slab. Situații similare apar atunci când terapiile sunt susținute de studii cu dimensiuni reduse ale eșantionului sau de studii în care subiecții au fost selectați în așa fel încât este dificil să se extrapoleze rezultatele în practica clinică de zi cu zi. Rezultatele studiilor clinice referitoare la tratament pot fi contradictorii în studii diferite pentru aceleași obiective sau pentru obiective asociate. Problemele legate de prezenta unui efect de clasă de medicamente pot fi, de asemenea, problematice, deoarece chiar și medicamentele cu mecanisme similare pot produce efecte secundare diferite sau

cerințele de doză pot diferi într-un mod care poate reduce sau preveni pozitivitatea în studiile clinice randomizate.

Scara de putere

Nu există un sistem uniform pentru specificarea puterii recomandărilor, dar ghidurile au de obicei trei niveluri de recomandare favorabilă: de exemplu, „este recomandat", „ar trebui luat în considerare" sau „poate fi luat în considerare". Sistemul de evaluare este de obicei asimetric, cu mai multe grade de recomandare favorabilă, dar doar cu o singură categorie pentru terapiile care nu sunt considerate eficiente. Expresia „este recomandat" este în general interpretată ca însemnând că terapia specificată trebuie utilizată la cât mai mulți pacienți cu procesul de boală în cauză. Excepțiile de utilizare trebuie delimitate cu atenție în documentul de ghid. Recomandările mai puțin pozitive pot lua forma „ar trebui luate în considerare" sau „poate fi luate în considerare"; acestea indică faptul că terapia poate fi aplicată la majoritatea pacienților sau, respectiv, individual. Limbajul și revizuirea dovezilor legate de puterea recomandării ar trebui să fie cât mai consecvente posibil în cadrul documentului ghid.

ELABORAREA GHIDULUI: ASPECTE PRACTICE ALE TERAPIEI MEDICAMENTE

După cum sa menționat anterior, în ciuda intenției de a se baza pe datele derivate din studiile clinice în crearea unui ghid de practică, constatările din aceste studii au limitări importante. Multe elemente necesare pentru implementarea efectivă a unei strategii terapeutice nu sunt adesea abordate (Figura 40-2). De exemplu, factorii cheie pentru medicii practicieni includ idei despre dozarea și durata terapiei, familiaritatea cu clasa și cu un anumit medicament din cadrul clasei, comoditatea administrării medicamentului, profilul efectelor secundare (diferit de siguranță) și cost.

Aspecte practice ale administrării medicamentelor

Dozarea optimă nu este în general definită pentru agenții farmaceutici cardiovasculari prin datele din studiile clinice. Modelele de studiu au de obicei doze țintă specifice, dar în mod invariabil mulți pacienți nu reușesc să atingă aceste doze în timpul studiului. Studiile doză-răspuns sunt foarte rare pentru obiectivele clinice importante, cum ar fi morbiditatea și mortalitatea. Este posibil ca durata terapiei necesară să nu fie evaluată, iar metodele de titrare ascendentă și monitorizare terapeutică pot să nu fie stabilite cu ușurință din datele disponibile din studiile clinice. În special în cazul insuficienței cardiace, informațiile despre modul în care noua terapie se potrivește cu tratamentul stabilit anterior pot fi incerte. Aceste aspecte devin mai puțin abstracte atunci când sunt luate în considerare aspectele fundamentale ale tratamentului farmacologic. Atunci când administrează terapie farmaceutică, practicienii trebuie să scrie o rețetă specifică pentru o doză definită, luată la o anumită frecvență și luată pentru o perioadă de timp desemnată. De asemenea, practicienii trebuie să ia în considerare cu atenție modul în care noul medicament va interacționa cu alte medicamente pe care pacientul le poate lua. În multe cazuri, datele din studiile clinice nu oferă niciuna dintre aceste informații.

O serie de alți factori afectează ușurința de utilizare a terapiei farmacologice. În unele cazuri, medicii pot fi familiarizați cu un medicament pentru o singură utilizare și vor accepta mai ușor agentul pentru o altă aplicație. Comoditatea administrării este un factor determinant important pentru adoptarea unui agent. Complexitatea dozării, calea de administrare și natura procesului de monitorizare afectează toate deciziile terapeutice individuale în practica clinică. Costul continuă să fie un factor important în multe medii de practică, în special în organizațiile de îngrijire gestionată.

IMPLICAȚIILE GHIDURILOR DE PRACTICĂ PENTRU PRACTICA CARDIOVASCULARĂ

Crearea unui ghid este destul de dificilă; atingerea aderenței este și mai problematică. Tratamentul individualizat bazat pe observația personală a fost o piatră de temelie a practicii medicale de câteva milenii. Conform acestui concept, variația individuală în exprimarea bolii și în

răspunsul la terapie are o importanță terapeutică mai mare decât procesele fiziopatologice de bază și mecanismele de acțiune a medicamentului. Pacienții cu o anumită boală sunt văzuți ca fiind mai diferiți decât similari între ei. Apărând odată cu originea practicii medicale, filosofia individualizării terapiei pe baza experienței personale a medicului poate fi mai ușor de acceptat atunci când cunoștințele erau puține; bolile care puteau fi diagnosticate au avut adesea o rată semnificativă de recuperare spontană și a existat puțină înțelegere a modului de identificare a tratamentelor favorabile. După o lungă perioadă de incertitudine profundă, circumstanțele practicii medicale care au promovat individualizarea extremă a îngrijirilor au fost modificate substanțial începând cu anii 1970, cu siguranță în domeniul medicinei cardiovasculare. Aplicarea metodei științifice în medicina clinică a oferit dovezi obiective și înțelegere reproductibilă a efectelor terapiilor, în special a tratamentelor farmacologice. În plus, este posibil ca individualizarea terapiei pe baza observației personale să fie incorectă din cauza mai multor caracteristici ale bolilor cardiovasculare, inclusiv insuficiența cardiacă: (1) Efectele medicamentului pot fi modeste și totuși importante într-o afecțiune cu rate ridicate de mortalitate și morbiditate, (2) problema medicală este cronică, iar rezultatele pacienților tratați variază foarte mult și sunt dificil de cuantificat din experiența, complexul și rezultatul complex al medicamentului. modelul de beneficii variază de la un pacient la altul. Deoarece utilizarea observațiilor din practica unui individ este o modalitate problematică de a evalua valoarea terapeutică în medicina cardiovasculară, sunt necesare standarde de îngrijire și ghiduri de practică.

O serie de strategii de tratament sunt acum suficient de bine stabilite încât pur și simplu nu este la latitudinea unui medic individual să se abată de la utilizarea lor. Această concluzie nu îndepărtează arta medicinei. În unele situații clinice, anumite nuanțe în manifestarea bolii și răspunsul la terapie ar trebui să influențeze aplicarea tratamentului la anumiți pacienți. Optimizarea îngrijirii în aceste situații poate sublinia experiența individuală a practicianului față de știința clinică derivată din experimentare. Principala provocare cu care se confruntă practicienii de astăzi este să fie capabili să distingă aceste situații: când cunoștințele sunt insuficiente pentru a stabili standarde exacte versus atunci când ghidurile de practică nu sunt recomandări, ci cerințe. Rezolvarea acestei dileme va fi dificilă, dar este imperativă din

cauza progresului continuu al cunoștințelor medicale și a așteptării adecvate din partea pacienților că îngrijirea lor va fi optimizată.

I Elaboratorii unui ghid de practică clinică trebuie să se confrunte cu această problemă centrală – recomandarea versus solicitarea – atunci când își imaginează transpunerea recomandărilor lor în practica de zi cu zi. Definiția cuvântului ghid servește la CH 40 să ilustreze această controversă: o indicație sau schiță de politică sau conduită, în care indicația înseamnă că anumite acțiuni sunt recomandabile (sugerate sau recomandate) sau necesare (obligate). Cuvântul critic sau reprezintă natura acestei dileme. Majoritatea clinicienilor, desigur, preferă să nu considere ghidurile de practică drept standarde absolute. Cu perfecționarea continuă a metodelor de studii clinice și capacitatea de a dezvolta o totalitate de dovezi, totuși, mulți sugerează că aceste documente ar trebui percepute în acest fel.

EVOLUȚIA RECOMANDĂRILOR DESPRE P-BLOCANTELOR

În tratamentul insuficienței cardiace cauzate de disfuncția sistolică a ventriculului stâng, evoluția blocajului p-adrenergic ca modalitate terapeutică majoră oferă un studiu de caz excelent al conceptelor terapeutice dezvoltate de-a lungul timpului în timpul elaborării ghidului.45-40 O trecere în revistă a recomandărilor referitoare la acești agenți ilustrează modul în care procesul ghidului a rezolvat unele dileme dificile chiar și foarte eficiente pentru o terapie.

P-blocare pentru disfuncția sistolică simptomatică a ventriculului stâng (vezi capitolul 46)

Ghidul HFSA din 1999 s-a limitat la terapia farmacologică și a fost primul ghid pentru insuficiență cardiacă care a recomandat p-blocarea ca terapie de rutină pentru pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică cauzată de disfuncția sistolica ventriculară stângă. Această recomandare a fost însoțită de o dovadă de nivel A (vezi Tabelul 40-2), dar decizia de a furniza această putere de recomandare s-a bazat pe corpul general profund de cunoștințe care susțin rolul p-blocantelor în tratarea insuficienței cardiace. Utilizarea acestor agenți exemplifica modul în care îngrijirea ghidului este mai aproape de necesar, decât de pur și simplu recomandat. Atât totalitatea dovezilor, cât și calitatea datelor din studiile clinice disponibile pentru a susține această terapie sunt izbitoare. Există dovezi ample din studiile de laborator de bază că receptorii p-adrenergici sunt reglați în jos ca răspuns la activarea simpatică și că activarea simpatică cronică este dăunătoare structurii și funcției cardiace.45-47 Datele epidemiologice leagă, de asemenea, excesul de activitate adrenergică de prognosticul prost la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă. Funcția ventriculară la pacienții cu insuficiență cardiacă.49-50 Aceste studii la scară mică au fost în cele din urmă urmate de mai multe studii de mortalitate la scară largă, care au documentat capacitatea izbitoare a blocajului p de a reduce riscul de deces și spitalizare la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă simptomatică. ratele mortalității și morbidității au rămas ridicate în ciuda terapiei convenționale cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și alți agenți administrați primitorilor „placebo”. Această pondere totală a dovezilor medicale și a cunoștințelor referitoare la cost versus beneficiu,

comoditate și siguranță oferă un sprijin foarte puternic pentru utilizarea de rutină a acestor agenți la cât mai mulți pacienți cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică ventriculară stângă.

Cu toate acestea, lacune sunt prezente chiar și în corpul bogat de dovezi care susțin blocarea p. Studiile care ajută la înțelegerea dozei, inițierii terapiei și a metodei de titrare în mediile de practică clinică sunt limitate.54 Titrarea dozei este destul de bine definită din datele din studii pentru efectele surogat, dar nu sunt disponibile rezultate definitive privind dozele necesare pentru rezultate optime. Sunt disponibile informații despre dozele țintă, iar studiile prospective de mărime moderată cu obiective surogat sugerează un anumit beneficiu la doze mici și un beneficiu mai mare la dozele țintă.55 Studiile retrospective au sugerat că răspunsul ritmului cardiac poate ajuta la ghidarea terapiei cu agenți p1 selectivi.50 Studiile de întrerupere, concepute pentru a studia răspunsul pacienților după întreruperea terapiei în curs, oferă câteva date puternice, dar care sugerează că terapia lor ar trebui să fie îndelungată, dar că rezultatele ar trebui să fie clare, deoarece disfuncția ventriculară persistă.57,58 Datele din studiile disponibile și experiența experților au fost suficiente pentru a sublinia abordările de titrare și cursul care ar trebui urmat dacă starea pacienților se înrăutățește în timp ce primesc terapie.

O problemă clinică majoră referitoare la p-blocarea este momentul inițierii terapiei la pacienții cu disfuncție sistolică cunoscută. Spitalizarea pentru boli cardiovasculare oferă o oportunitate excelentă pentru inițierea terapiei de salvare a vieții, iar strategiile bazate pe această abordare au fost dezvoltate pentru agenții de scădere a lipidelor și alte medicamente. Din fericire, sunt disponibile date referitoare la potențiala eficacitate a acestei abordări cu p-blocare pentru insuficiența cardiacă. Procesul Initiation Management Predischarge for Assessment of Carvedilol Therapy for Heart Failure (IMPACT-HF) a demonstrat în mod convingător că această abordare a condus la o probabilitate mai mare de utilizare a p-blocantelor la 00 de zile după externare, iar pacienții tratați în acest mod au avut mai multe șanse să atingă dozele țintă. furnizați informații solide despre siguranța acestei abordări. Pe baza acestor rezultate, ghidul HFSA din 2000 a recomandat instituirea p-blocadei la externare după tratamentul cu succes al unui episod de insuficiență cardiacă acută. Rezultatele unui studiu observațional ulterior la scară largă sugerează cu tărie că instituirea p-blocadei în spital are ca rezultat rezultate mai bune pe termen scurt.00

O altă problemă clinică importantă care nu este pe deplin abordată de rezultatele studiului se referă la utilizarea p-blocantelor la pacienții vârstnici. Anchetatorii din Cooperative Cardiovascular Project au folosit modelarea riscurilor proporționale pentru a examina probabilitatea de supraviețuire de 2 ani în subgrupurile de pacienți atunci când p-blocantele au fost prescrise la momentul externării spitalului după un infarct miocardic acut.01 Rezultatele analizei ajustate au indicat o reducere substanțială a mortalității la 2 ani în rândul pacienților în vârstă de 80 de ani tratați cu p-blocare. Analiza datelor de subgrup din studiul de intervenție randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF) a dat, de asemenea, sprijin pentru eficacitatea blocajului p la pacienții în vârstă.02

P-Blockade la pacienții cu insuficiență cardiacă severă

Când a fost formulată ghidul inițial HFSA, informațiile privind p-blocarea la pacienții cu insuficiență cardiacă severă cauzată de disfuncția sistolica ventriculară stângă au fost foarte limitate. Se știa că decompensarea insuficienței cardiace în timpul inițierii p-blocadei a fost mai frecventă la acești pacienți și că unii pacienți au trebuit să fie retrași definitiv din terapie. Din cauza acestor dificultăți și a cantității limitate de date disponibile, chiar și având în vedere experiența observațională, recomandarea a fost ca acești pacienți să evite utilizarea p-blocantelor.

După publicarea ghidului original HFSA, au fost raportate rezultatele studiului la scară largă CarvedilOl ProspEctive RandomIzed Cumulative Survival (COPERNICUS), care a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă severă. terapie. Interesant, New York Heart Association

CH 40

O

1

3

p

3 □_

3

o

3

o'

O c

CL

O

ACC/AHA, Fundația American College of Cardiology/American Heart Association; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; HFSA, Heart Failure Society of America; RCT, studiu randomizat controlat.

Orientările au toate același număr de categorii pentru recomandările de notare care se corelează bine în general. A doua categorie (etichetată ar trebui luată în considerare în ghidul HFSA 2006) este cea mai dificil de descris și este cea mai diferită dintre liniile directoare. Sperăm că cititorul poate folosi exemplele date în tabelele viitoare pentru a înțelege nuanțele dintre liniile directoare pentru această putere de recomandare.

acestor pacienți nu a fost atribuită clasa funcțională, dar rata mortalității în rândul primitorilor placebo a fost aproape de 20% la 1 an, ceea ce a confirmat severitatea insuficienței cardiace în populația de studiu. În ciuda acestui grad de insuficiență cardiacă, blocarea P cu carvedilol a fost bine tolerată de către pacienții studiului și a fost asociată cu o reducere marcată a mortalității de orice cauză, o reducere comparabilă cu cea obținută în studiile la pacienții cu simptome mai puțin severe. Studiul a fost oprit devreme de consiliul de monitorizare a datelor și siguranței din cauza beneficiului extrem de semnificativ al

blocării p. De remarcat, acest studiu nu a inclus pacienți cu insuficiență cardiacă severă și congestie persistentă. Pacienții au fost tratați pentru ameliorarea simptomelor congestive înainte de randomizare. O analiză retrospectivă a datelor MERIT-HF la pacienții cu un grad comparabil de disfuncție ventriculară și rata de mortalitate la 1 an a evidențiat, de asemenea, un beneficiu similar al mortalității în urma metoprololului cu eliberare prelungită64.

^-Blocarea pentru disfuncția ventriculară stângă asimptomatică

Spre deosebire de recomandarea puternică pentru utilizarea p-blocantei la pacienții cu simptome, ghidul inițial HFSA din 1999 a oferit o recomandare mult mai modestă pentru pacienții fără simptome. Dificultatea pentru liniile directoare în acest domeniu a apărut din lipsa datelor din studiile clinice randomizate care să susțină utilizarea p-blocantei. Aceasta ilustrează o problemă comună pentru procesul de ghidare: cât de exact pot fi extrapolate constatările dintr-o parte a spectrului bolii la alta? În schimb, în ghidurile din 2001 ale Fundației American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)4 și ghidurile HFSA din 2006 privind insuficiența cardiacă, a fost dată o recomandare, aproximativ la fel de puternică ca pentru pacienții cu simptome, cu privire la terapia p-blocante la pacienții cu disfuncții ventriculare stângi asimptomatice, nu au fost disponibile date noi de la disfuncții aleatorii. această putere de recomandare. Aceasta ilustrează un caz în care a fost dată o recomandare foarte puternică, în ciuda unui nivel scăzut de dovezi. Mai recent, un studiu prospectiv, randomizat controlat a demonstrat un efect favorabil al blocajului p asupra remodelării ventriculare stângi la această populație de pacienți, cel puțin oferind date surogat de evaluare în favoarea acestei abordări.65

Rezumat

Aceste probleme specifice referitoare la aspectele practice ale terapiei cu p-blocante ilustrează pe deplin efectul benefic pe care luarea în considerare a tuturor formelor de date științifice îl poate avea asupra dezvoltării ghidurilor. Această abordare face posibilă furnizarea

INTEGRAREA GHIDURILOR DISPONIBILE

CH 40 Creșterea entuziasmului pentru ghidurile de practică în insuficiența cardiacă a condus la crearea mai multor documente detaliate de către marile societăți cardiovasculare, inclusiv HFSA, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC), ACC/AHA și Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Tabelul 4-2). Multe autorități își fac griji că această dezvoltare adaugă complexitate și confuzie inutile prin producerea de seturi de orientări care pot diferi în mod semnificativ și chiar se pot contrazice unele pe altele. O altă perspectivă consideră că ghidurile multiple sunt un avantaj, deoarece multe recomandări se bazează pe dovezi mai puțin decât ideale (studii observaționale sau opinia experților). În acest context, mai multe orientări ale unor grupuri substanțial independente unele de altele ajută la abordarea altor preocupări importante cu privire la rolul experților. Asemănările și diferențele dintre ghidurile individuale ajută furnizorii de servicii medicale să individualizeze mai eficient

deciziile de management. În cele din urmă, atunci când liniile directoare sunt concordante cu privire la terapia cheie, consistența lor oferă o bază mult mai convingătoare pentru indicatorii de calitate a îngrijirii și programele de asigurare.

Pentru a ilustra aceste puncte, pozițiile luate de ghidurile individuale cu privire la mai multe scenarii clinice comune în insuficiența cardiacă sunt prezentate sub formă de tabel și revizuite în detaliu în secțiunile următoare. Aceste orientări împărtășesc o abordare suficient de similară pentru formularea declarațiilor de poziție (oferind o putere de recomandare și o putere de dovezi), astfel încât comparația este posibilă. Există unele diferențe în modul în care dovezile sunt clasificate și evaluate în diferitele ghiduri, dar rezultatele studiilor clinice randomizate sunt considerate cele mai bune, în timp ce opiniei experților i se atribuie cea mai mică valoare.

Disfuncția sistolică a ventriculului stâng

Un domeniu care ilustrează acordul substanțial între ghiduri se referă la tratamentul medical al disfuncției sistolice ventriculare stângi (Tabelul 40-3). Terapia cu inhibitori ai ECA și p-blocante sunt recomandate pe baza unor dovezi de grad înalt pentru toți pacienții cu fracție de ejecție redusă, indiferent dacă simptomele sunt prezente sau nu. Antagoniștii aldosteronului sunt considerați în mod uniform un standard de îngrijire la pacienții cu insuficiență cardiacă severă, iar digoxina este recomandată pentru pacienții care rămân simptomatici în ciuda tratamentului cu inhibitori ECA și p-blocante, așa cum este tolerat. Diureticele de ansă sunt recomandate chiar dacă dovezile nu sunt de dorit. Antrenamentul fizic reprezintă un domeniu de îngrijire în evoluție și este probabil să fie recomandat mai uniform pe baza rezultatelor studiilor clinice. În schimb, recomandările pentru terapia cu hidralazină-nitrat sunt mai variabile, dar ambele ghiduri din SUA recomandă acum această terapie ca standard de îngrijire la pacienții afro-americani cu disfuncție sistolice simptomatică.

Resincronizare cardiacă

Îmbunătățirea clinică după stimularea resincronizării cardiace este variabilă și oferă o ilustrare bună a modului în care ghidurile pot include criterii specifice pentru terapie pentru a crește probabilitatea unui răspuns favorabil (Tabelul 40-4). Orientările sunt de acord cu privire la caracteristicile cheie ale candidaților pentru acest dispozitiv, cu accent pe durata QRS, prezența simptomelor semnificative și disfuncția sistolica ventriculară stângă severă în cadrul tratamentului farmacologic agresiv. Liniile directoare indică, de asemenea, că puterea dovezilor este mare pentru candidații adecvați, conform datelor din studiile clinice randomizate care s-au concentrat pe rezultate. Punctele forte contrastante ale recomandărilor dintre ghiduri pot fi, de asemenea, benefice atunci când acest tratament este luat în considerare la populații largi de pacienți. Ghidul HFSA este cel mai conservator, cu o putere de recomandare „trebuie luată în considerare”, similar cu clasa IIa din celelalte ghiduri. Secțiunea privind dispozitivele HFSA începe cu avertismente privind condițiile comorbide și probabilitatea decesului rapid din cauza insuficienței cardiace subiacente

severe. Această abordare permite mai multă flexibilitate în luarea deciziilor pentru pacienții individuali decât „este recomandat" sau o indicație de clasa I.

Terapia inotropă în insuficiența cardiacă acută (vezi capitolul 43)

Valoarea terapiei inotrope (definită ca dobutamina sau milrinonă) la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată a fost mult timp aprins dezbătută, deoarece atenția adecvată sa concentrat asupra aspectelor potențial dăunătoare ale acestei clase de medicamente. O combinație de rezultate din studiile de laborator de bază și observaționale prospective a permis comitetelor de ghidare să facă o recomandare puternică cu privire la acest tratament, chiar dacă datele din studiile randomizate sunt limitate (Tabelul 40-5). Recomandările lor identifică potențialul de rău din această terapie și evidențiază lipsa unui beneficiu clinic convingător în populațiile largi de pacienți cu insuficiență cardiacă acută.00 Cu toate acestea, specialiștii în insuficiență cardiacă care îngrijesc pacienții critici cu insuficiență cardiacă acută, inclusiv cei aflați în șoc cardiogen, se bazează pe aceste medicamente. Acești agenți pot oferi o punte către recuperare sau intervenție chirurgicală (dispozitiv de asistență ventriculară stângă sau transplant cardiac). Comitetele au convenit că cheia pentru a face o recomandare a fost definirea populației adecvate de pacienți în care poate fi luat în considerare acest tratament, care se face într-un mod foarte similar în toate ghidurile. Lipsa de entuziasm chiar și în populația de pacienți identificată este evidentă din puterea scăzută a recomandării oferite de trei dintre cele patru ghiduri. Acest lucru transmite un mesaj puternic pentru o analiză atentă înainte ca această terapie să fie aplicată chiar și în populația recomandată de pacienți, concluzie care rămâne neschimbată de rezultatele cu agenți mai noi din această clasă.07 Acest element al ghidului pentru insuficiența cardiacă acută ilustrează rolul semnificativ pe care îl pot juca datele observaționale, mai ales atunci când sunt combinate cu dovezile de laborator și din studiile clinice de bază.08-70.

Polifarmacie

Utilizarea mai multor medicamente este recunoscută ca fiind critică în tratamentul insuficienței cardiace sistolice și face parte din managementul în esență la toți pacienții. Cu toate acestea, această abordare este problematică din cauza lipsei relative de dovezi din studiile controlate randomizate în care sunt testate beneficiile unor combinații specifice de terapie (Tabelul 40-0). Terapia de fond diferă în diferite studii controlate cu placebo; acest lucru duce la analiza și extrapolarea subgrupurilor, care slăbesc puterea dovezilor. În schimb, considerațiile fiziopatologice și datele disponibile privind anumite combinații de medicamente determină interesul pentru tratamentul combinat. Pentru a adăuga la controversă, liniile directoare majore privind insuficiența cardiacă demonstrează atât consensul, cât și dezacordul cu privire la valorile relative ale combinațiilor specifice de medicamente care salvează vieți. Revizuirea atentă a diferitelor ghiduri relevă diferențe în ceea ce privește puterea dovezilor și populațiile de pacienți țintă pentru combinații specifice.

Recomandările privind antagoniştii aldosteronului ilustrează modul în care unele dintre aceste probleme semnificative se desfăşoară printre liniile directoare cheie (vezi Tabelul 40-0). S-a dovedit că acești agenți salvează vieți la pacienții cu insuficiență cardiacă severă tratați cu inhibitori ai ECA, dar în esență nu la acești pacienți tratați cu p-blocante și nu sunt disponibile date convingătoare despre pacienții mai puțin simptomatici. Acest lucru creează dileme cu privire la puterea recomandării și a dovezilor atunci când clinicienii iau în considerare prescrierea acestor medicamente

combinație cu p-blocadă și în combinație cu alte medicamente la pacienții care nu au insuficiență cardiacă severă. Recomandările privind antagoniştii aldosteronului ca parte a terapiei combinate sunt restricţionate din cauza îngrijorării persistente cu privire la efectele lor adverse asupra nivelului de potasiu seric şi asupra funcţiei renale în această situaţie.71 Riscul de hiperkaliemie gravă a determinat toate ghidurile să nu recomande în mod specific combinaţia triplă de blocant al receptorilor de angiotensină, inhibitor ECA şi blocant aldosteronului. Această reacție ar putea fi excesiv de conservatoare, în măsura în care unii pacienți au niveluri scăzute de potasiu în ciuda înlocuirii orale și pot avea nevoie de blocarea aldosteronului pentru a obține concentrații serice adecvate.

TRADUCEREA ÎN PRACTICĂ A DATELOR ÎN TRIAL CLINICE

Problema de Perspectivă

Aplicarea noilor terapii în practică este în general un proces lent. Mulți practicanți atribuie principiului „În primul rând, nu face rău”. Majoritatea răspund și evaluează progresele medicale din perspectiva tradițională a luării deciziilor medicale, mai degrabă decât din perspectiva medicinei bazate pe dovezi (Tabelul 40-7). Este clar că practicienii aflați în contact zilnic direct cu pacienții, dintre care mulți au simptome care nu sunt legate de boli organice sau afecțiuni acute autolimitate, se bazează adesea pe o ierarhie a dovezilor medicale diferită de cea utilizată în elaborarea ghidului. Această perspectivă continuă să limiteze aplicarea rapidă a noilor tratamente care ar putea fi de așteptat numai din rezultatele favorabile ale studiilor clinice.

Probleme specifice

Alte trei probleme de translație contribuie, de asemenea, la faptul că câștigurile clinice sunt adesea mai mici decât cele așteptate, în conformitate cu rezultatele favorabile ale studiilor clinice. În primul rând, cunoștințele dobândite cu privire la stările de boală și rezultatele din studiile clinice nu îmbunătățesc adesea rezultatele la populația generală de pacienți. Prejudecățile de selecție pentru înscrierea în studii pot evita problemele de siguranță și efectele secundare care pot fi mai frecvente în populațiile medicale generale. În al doilea rând, medicii sunt în mod inerent rezistenți la schimbare. Pot apărea probleme neașteptate legate de noile abordări terapeutice și atât de mulți practicieni adoptă o abordare conservatoare a tratamentului nou. În al treilea rând, progresele terapeutice necesită adesea noi metode de îngrijire pentru o anumită stare de boală; aceste metode pot fi sau nu ușor de adaptat la practica ambulatorie sau internată și sunt adesea costisitoare de

implementat. Unele noi progrese terapeutice necesită schimbări fundamentale în percepţia medicilor asupra proceselor bolii, care sunt pur și simplu greu de acceptat.

Strategiile pentru implementarea schimbărilor în procesele de practică și implementarea noilor standarde de îngrijire nu au fost bine studiate sau înțelese. Din păcate, schimbările necesare de multe progrese terapeutice sunt semnificative în ceea ce privește organizarea practicii, facilitățile și personalul. Finanțarea pentru a sprijini adaptările necesare nu însoțește adesea schimbarea așteptărilor cu privire la tratament, în special

*Pentru definiția A, B și C, vezi Tabelul 40-2.

ACC/AHA, Fundația American College of Cardiology/American Heart Association; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; HFSA, Heart Failure Society of America; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; SoE, puterea dovezilor; SoR, puterea de recomandare.

CH 40

o

1

n>

3

tu

□

O-

R
o'

r>

*Ordinea în care sunt adăugați agenți nu este bine delimitată de ghiduri. Combinația triplă de inhibitori ai ECA, ARB și antagonist aldosteronului nu este recomandată de fiecare dintre ghiduri, deoarece crește riscul de hiperkaliemie și agravarea funcției renale.

tPentru definiția A, B și C, vezi Tabelul 40-2.

ACC/AHA, Fundația American College of Cardiology/American Heart Association (2009); ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie; HFSA, Heart Failure Society of America (2006); NYHA, Asociația Inimii din New York; SoE, puterea dovezilor; SoR, puterea de recomandare.

0 c

CL

n>

tu

3

TABELUL 40—7 Factori care afectează îngrijorările legate de terapie în rândul diferitelor grupuri din sistemul de îngrijire medicală

Preocupări de grup

Studii clinici Rezultatele studiilor randomizate

Creatori de ghiduri Studii randomizate, rezultate de cohortă

Date observaţionale, opinia experţilor

Revizori de proces Consens absolut asupra terapiei

Criterii clare pentru identificarea pacienţilor care urmează să fie trataţi

Medicii practicieni Absența efectelor secundare, cost, comoditate Familiar, siguranţă Eficacitate

când progresele sunt legate de terapia farmacologică. Practicitatea efectuării modificărilor de proces este adesea ignorată de autorii ghidurilor și de profesioniștii care monitorizează conformitatea cu ghidurile.

Exemplu clinic: ^-Blockade

P-Blocarea pentru insuficiența cardiacă este un exemplu izbitor de terapie cândva contraindicată, care este acum indicată. O serie de bariere au împiedicat utilizarea p-blocantei pentru insuficiența cardiacă să se răspândească. Pe lângă barierele care caracterizează multe terapii noi, cum ar fi schimbările necesare în procesele de practică și nevoia de educație cu privire la terapie, o serie de provocări unice au fost asociate cu utilizarea P-blocadei (Tabelul 40-8). Multe strategii au fost folosite pentru a depăși aceste din urmă bariere în calea transpunerii noilor progrese în practica clinică. Crearea de ghiduri de practică a apărut ca una dintre strategiile principale și este o abordare aparent eficientă.

CONCLUZIE

CASETA 40-4 Principii umaniste critice pentru elaborarea ghidurilor

Obține un consens

Evitați o singură voce dominantă

Păstrați independența

Rămâi umil

Prezentați-vă la serviciu în mod constant

Dezvoltarea unor ghiduri de practică specifice apare ca o parte critică a strategiei translaționale. Înțelegerea punctelor forte și limitărilor datelor din studiile clinice ca agenți ai schimbării în practica clinică s-a adâncit, iar importanța procesului de gândire inerent în elaborarea ghidului a devenit mai evidentă. Ghidurile eficiente pe termen lung sunt documente vii cu cicluri scurte de viață care accelerează împreună cu înțelegerea pașilor necesari pentru a transpune progresele în insuficiența cardiacă în îngrijire clinică. Concepute corect, aceste standarde ar trebui să îmbunătățească în mod semnificativ aplicațiile progreselor din știința medicală la îngrijirea de zi cu zi a pacienților. Pe măsură ce realitatea economică se ciocnește din ce în ce mai mult cu așteptările crescânde ale pacienților și furnizorilor de calitate și succes, abordările noi ale furnizării de îngrijiri vor fi esențiale pentru a evita pierderea moralului și practicarea unei medicini inferioare la scară largă.73-74.

Deși în acest context justificarea ghidurilor este evidentă, procesul de dezvoltare pentru aceste standarde de îngrijire necesită investigare și perfecționare continuă. Presiunile externe și accentul pus pe promptitudine vor complica din ce în ce mai mult o provocare academică deja foarte dificilă. Pentru a-l cita pe Sackett, „Adevărul nu este adesea cel mai bine determinat prin programarea unei conferințe de presă."75 O serie de principii umaniste au devenit la fel de esențiale pentru dezvoltarea ghidurilor ca acuitatea și disciplina științifică (Caseta 40-4). Dedicarea pentru arta și știința medicinei și spiritul efortului de cooperare sunt mai necesare ca niciodată pentru succesul în elaborarea ghidurilor.

REFERINȚE

Comitetul de Ghid pentru Societatea de Insuficiență Cardiacă din America. (1999). Ghidurile HFSA pentru managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cauzată de disfuncție sistolică ventriculară stângă - abordări farmacologice. J Card Fail, 5, 357-382.

Konstam, MA, Dracup, K., Baker, D., et al. (1994). Insuficiență cardiacă: evaluarea și îngrijirea pacienților cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng. Rockville, MD: Agenția pentru Politici și Cercetare în Îngrijirea Sănătății, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA.

Ghid pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace. (1995). Raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace). Circulation, 92, 2764-2784.

Hunt, SA, Baker, DW, Chin, MH, et al. (2001). Ghidurile ACC/AHA pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace cronice la adult: rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de revizuire a Ghidurilor din 1995 pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace): Dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru

Transplantul Inimii și Plămânilor; Aprobat de Societatea de Insuficiență Cardiacă din America. Circulation, 104, 2996-3007.

Tratamentul insuficientei cardiace. (1997). Grupul de lucru al Grupului de lucru pentru insuficiență cardiacă al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 18, 736-753.

Liu, P., Arnold, M., Belenkie, J., et al. (2001). pentru Societatea Canadiană de Cardiovasculare Actualizarea ghidului de consens al Societății Canadei de Cardiovasculară din 2001 pentru gestionarea și prevenirea insuficienței cardiace. Can J Cardiol, 17 (Suppl E), 5E-25E.

Adams, KF, Lindenfeld, J., Arnold, JMO, et al. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 ghid cuprinzător de practică a insuficienței cardiace. J Card Fail, 12, 10-38.

Arnold, JM, Liu, P., Demers, C., et al. (2006). Recomandările conferinței de consens al Societății Canadei de Cardiovasculare privind insuficiența cardiacă 2006: diagnostic și management. Can J Cardiol, 22, 23-45.

Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie, Dickstein, K., Cohen-Solal, A., și colab. (2008). Linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008: Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă a ESC (HFA) și aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J, 29, 2388-2442.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). 2009 Actualizare focalizată încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți. Un raport al Fundației Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane a Inimii Task Force on Practice Guidelines. Dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân. J Am Coll Cardiol, 53, e1-e90.

Wenneberg, J., & Gittelsohn, A. (1973). Variații mici în zonă în furnizarea de îngrijiri medicale. Science, 182, 1102-1108.

Eddy, DM (1990). Politici de practică: de unde vin? JAMA, 263, 1265-1275.

Grupul de lucru pentru medicină bazată pe dovezi. (1992). Medicina bazata pe dovezi. O nouă abordare a predării practicii medicinei. JAMA, 268, 2420-2425.

Sackett, DL, Rosenberg, WM, Gray, JA, et al. (1996). Medicina bazată pe dovezi: ce este și ce nu este. Clin Orthop Relat Res, 2007(455), 3-5.

Straus, SE și Sackett, DL (1999). Aplicarea dovezilor la pacientul individual. Ann Oncol, 10, 29-32.

Saunders, J. (2000). Practica medicinei clinice ca artă și ca știință. Med Humanit, 26, 18-22.

Montgomery, K. (2009). Gândirea despre gândire: implicații pentru siguranța pacientului. Healthc Q, 12 (Spec nr. pacient), e191-e194.

McDonald, CJ (1996). Euristică medicală: arbitrii tăcuți ai practicii clinice. Ann Intern Med, 124, 56-62.

Eddy, DM (2005). Medicină bazată pe dovezi: o abordare unificată. Health Aff (Millwood), 24, 9-17.

Moștenirea lui Cochrane [Comentariu]. (1992). Lancet, 340, 1131-1132.

Manchikanti, L. (2008). Medicină bazată pe dovezi, revizuiri sistematice și linii directoare în managementul intervențional al durerii, partea I: introducere și considerații generale. Pain Physician, 11, 161-186.

Tricoci, P., Allen, JM, Kramer, JM, et al. (2009). Dovezi științifice care stau la baza ghidurilor de practică clinică ACC/AHA. JAMA, 301, 831-841.

Shaneyfelt, TM și Centor, RM (2009). Reevaluarea ghidurilor de practică clinică: intrați ușor în acea noapte bună. JAMA, 301, 868-869.

Concato, J., Shah, N. și Horwitz, RI (2000). Studii randomizate, controlate, studii observaționale și ierarhia proiectelor de cercetare. N Engl J Med, 342, 1887-1892.

Benson, K. și Hartz, AJ (2000). O comparație între studiile observaționale și studiile randomizate, controlate. N Engl J Med, 342, 1878-1886.

Avorn, J. (2007). În apărarea farmacoepidemiologiei - îmbrățișând yin și yang din cercetarea medicamentelor. N Engl J Med, 357, 2219-2221.

Black, N. (1996). De ce avem nevoie de studii observaționale pentru a evalua eficacitatea asistenței medicale. BMJ, 312, 1215-1218.

Black, N. (2008). Complementaritatea devine majoră. Transplant, 86, 28-29.

Takemoto, SK, Arns, W., Bunnapradist, S., et al. (2008). Extinderea bazei de dovezi în transplant: rolurile complementare ale studiilor controlate randomizate și ale cercetării rezultatelor. Transplant, 86, 18-25.

Tunis, SR, Stryer, DB și Clancy, CM (2003). Studii clinice practice: creșterea valorii cercetării clinice pentru luarea deciziilor în politica clinică și de sănătate. JAMA, 290, 1624-1632.

Horwitz, RI și Feinstein, AR (1979). Standarde metodologice și rezultate contradictorii în cercetarea caz-control. Am J Med, 66, 556-564.

Kopec, JA, & Esdaile, JM (1990). Prejudecăți în studiile caz-control. O recenzie. J Epidemiol Community Health, 44, 179-186.

Schneeweiss, S., Patrick, AR, Sturmer, T., și colab. (2007). Creșterea nivelurilor de restricție în studiile de baze de date farmacoepidemiologice la vârstnici și compararea cu rezultatele studiilor randomizate. Med Care, 45 (Suppl 2), S131-S142.

Antman, EM și Peterson, ED (2009). Instrumente pentru ghidarea practicii clinice de la Asociația Americană a Inimii și Colegiul American de Cardiologie: ce sunt acestea și cum ar trebui să le folosească clinicienii? Tiraj, 119, 1180-1185.

Antman, EM și Gibbons, RJ (2009). Ghiduri de practică clinică și dovezi științifice. JAMA, 302, 143-144.

Shaneyfelt, TM, Mayo-Smith, MF, & Rothwangl, J. (1999). Sunt ghiduri următoarele ghiduri: calitatea metodologică a ghidurilor de practică clinică în literatura medicală revizuită de colegi. JAMA, 281, 1900-1905.

Montori, VM și Guyatt, GH (2008). Progres în medicina bazată pe dovezi. JAMA, 300, 1814-1816.

Atkins, D., Eccles, M., Flottorp, S., et al. (2004). Sisteme de clasificare a calității dovezilor și a tăriei recomandărilor I: evaluare critică a abordărilor existente Grupul de lucru GRADE. BMC Health Serv Res, 4, 38.

Guyatt, GH, Oxman, AD, Vist, GE, et al. (2008). GRAD: un consens în curs de dezvoltare privind evaluarea calității dovezilor și puterea recomandărilor. BMJ, 336, 924-926.

Atkins, D., Briss, PA, Eccles, M., și colab. (2005). Sisteme de evaluare a calității dovezilor și a tăriei recomandărilor II: studiu pilot al unui nou sistem. BMC Health Serv Res, 5, 25.

Atkins, D., Best, D., Briss, PA, et al. (2004). Clasificarea calității dovezilor și puterea recomandărilor. BMJ, 328, 1490-1494.

Yusuf, S., Cairns, JA, Camm, AJ, et al. (1998). Clasificarea recomandărilor și nivelurile de dovezi utilizate în cardiologia bazată pe dovezi. În S. Yusuf, JA Cairns și AJ Camm (eds.). Cardiologie bazată pe dovezi. Londra: BMJ Books, p xxvi.

Califf, RM (1998). Considerații în proiectarea, efectuarea și interpretarea dovezilor clinice cantitative. În EJ Topol (Ed.). Medicină cardiovasculară cuprinzătoare (pp. 1203-1221). Philadelphia: Lippincott-Raven.

Guyatt, GH, Oxman, AD, Kunz, R., și colab. (2008). GRAD: trecerea de la dovezi la recomandări. BMJ, 336, 1049-1051.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Fowler, M., et al. (1986). și subpopulații de receptori [^-adrenergici în miocardul ventricular uman normal și în deficiență: cuplarea ambelor subtipuri de receptori la contracția musculară și reglarea în jos a receptorului ^ de selecție în insuficiența cardiacă. Circ Res, 59, 297-309.

Mann, DL, Kent, RL, Parsons, B., și colab. (1992). Efecte adrenergice asupra biologiei cardiocitelor mamiferelor adulte. Circulation, 85, 790-804.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesman, F., şi colab. (1999). Hipertrofie progresivă și insuficiență cardiacă la șoarecii transgenici cu receptori beta-adrenegici. Proc Natl Acad Sci, 96, 7059-8064.

Cohn, J., Levine, T., Olivari, M., et al. (1984). Noradrenalina plasmatică ca ghid de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. N Engl J Med, 311, 819-823.

Swedberg, K., Hjalmarson, A., Waagstein, F., et al. (1979). Prelungirea supraviețuirii în cardiomiopatia congestivă prin blocarea receptorilor beta. Efectele benefice ale metoprololului în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Lancet, 1, 374-376.

Bristol, MR (2000). Blocarea beta adrenergică în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 101, 558-569.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Studiul II privind insuficiența cardiacă cu bisoprolol (CIBIS-II). (1999). Un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică. (1999). Studiu de intervenție randomizat cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Tandon, P., McAlister, FA, Tsuyuki, RT și colab. (2004). Utilizarea beta-blocantelor într-o clinică de insuficiență cardiacă de îngrijire terțiară: dozare, toleranță și rezultate. Arch Intern Med, 164, 769-774.

Bristow, MR, Gilbert, EM, Abraham, WT și colab. (1996). Carvedilolul produce îmbunătățiri legate de doză ale funcției ventriculare stângi și ale supraviețuirii la subiecții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 94, 2807-2816.

Wikstand, J., Hjalmarson, A., Waagstein, F., şi colab. (2002). pentru Grupul de studiu MERIT-HF. Doza de metoprolol CR/XL și rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 40, 491-498.

Waagstein, F., Caidahl, K., Wallentin, I., et al. (1989). Beta-blocare pe termen lung în cardiomiopatia dilatativă: efectele metoprololului pe termen scurt și pe termen lung, urmate de retragerea și readministrarea metoprololului. Circulation, 80, 551-563.

Morimoto, S., Shimizu, K., Yamada, K., et al. (1999). Terapia cu beta-blocante poate fi retrasă de la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă? Am Heart J, 137, 456-459.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Gallup, DS, et al. (2004). în numele anchetatorilor IMPACT-HF. Inițierea carvedilolului înainte de externare la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă decompensată. J Am Coll Cardiol, 43, 1534-1541.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2007). Asocierea dintre măsurile de performanță și rezultatele clinice pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. JAMA, 297, 61-70.

Gottlieb, SS, McCarter, RJ și Vogel, RA (1998). Efectul beta-blocadei asupra mortalității în rândul pacienților cu risc ridicat și cu risc scăzut după infarct miocardic. N Engl J Med, 339, 489-497.

Deedwania, PC, Gottlieb, S., Ghali, JK, et al. (2004). Eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea blocării beta-adrenergice cu metoprolol CR/XL la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă. Eur Heart J, 25, 1300-1309.

Packer, M., Coats, AJS, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supraviețuirii în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Goldstein, S., Fagerberg, B., Hjalmarson, A., și colab. (2001). pentru Grupul de studiu MERIT-HF. Metoprolol cu eliberare controlată/eliberare prelungită la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 38, 932-938.

Colucci, WS, Kolias, TJ, Adams, KF și colab. (2007). Metoprololul inversează remodelarea ventriculară stângă la pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică: studiul REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT). Tiraj, 116, 49-56.

Cuffe, MS, Califf, RM, Adams, KF, Jr., și colab. (2002). Milrinona intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbarea acută a insuficienței cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1541-1547.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., și colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Adams, KF, Fonarow, GC, Emerman, CL, et al. (2005). Caracteristicile și rezultatele pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare și observații preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 149, 209-216.

Fonarow, GC, Adams, KF, Abraham, WT și colab. (2005). Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficiența cardiacă acută decompensată: clasificarea și analiza arborelui de regresie. JAMA, 293, 572-580.

Abraham, WT, Adams, KF, Fonarow, GC și colab. (2005). Mortalitatea în spital la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată tratați cu inotropi intravenos versus

vasodilatatoare: o analiză din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). J Am Coll Cardiol, 46, 57-64.

Juurlink, DN, Mamdani, MM, Lee, DS, et al. (2004). Ratele de hiperkaliemie după publicarea studiului randomizat de evaluare a Aldactone. N Engl J Med, 351, 543551.

Woolf, SH (1990). Orientări de practică: o nouă realitate în medicină. Arch Intern Med, 150, 1811-1818.

Haburchak, DR, Mitchell, BC și Boomer, CJ (2008). Medicina Quijotică: legile fizice și economice neglijate cu pericol de îngrijire a sănătății și educație medicală. AcadMed, 83, 1140-1145.

Watcher, RM (2006). Consecințele așteptate și neprevăzute ale revoluțiilor calității și ale tehnologiei informației. JAMA, 295, 2780-2783.

Sackett, DL (1997). O știință pentru arta consensului. J Natl Cancer Inst, 89, 1003-1005.

CAPITOLUL 41

Inima diastolică și sistolică

Eșec, 610

Prevenirea bolilor

în Insuficiență cardiacă

Viorel G. Florea și Jay N. Cohn

În ciuda progreselor în terapia afecțiunilor cardiovasculare, insuficiența cardiacă rămâne un proces provocator de boală, cu o prevalență ridicată (Figura 41-1) și un prognostic sumbru pe termen lung (vezi capitolul 22).1 Deși rata evenimentelor fatale la pacienții cu insuficiență cardiacă a scăzut2, numărul brut de decese atribuite afecțiunii a crescut,1 deoarece incidența afecțiunii a crescut (1-24). Îmbătrânirea populației și creșterea duratei de supraviețuire a pacienților cu infarct miocardic acut sunt considerate a fi unii factori care contribuie la povara tot mai mare a insuficienței cardiace cronice. Mai mult decât retenție, remodelare vasculară), această discuție este o încercare de a caracteriza mecanismele

specifice ale efectului stărilor comorbide și tratamentul acestora asupra dezvoltării insuficienței cardiace.

INSUFICIENTIA CARDIACA DIASTOLICA SI SISTOLICA

Deși existența insuficienței cardiace diastolice, prin deosebire de insuficiența cardiacă sistolică, a fost recunoscută înainte de 194010, mecanismele care produc în cele din urmă aceste două fenotipuri de insuficiență cardiacă cronică rămân, în prezent, în mare măsură necunoscute. insuficiență.13 Miocardul și ventriculul stâng al majorității pacienților cu insuficiență cardiacă au, de fapt, multe asemănări și sunt anormale atât în timpul sistolei, cât și în timpul diastolei, indiferent de fracția de ejecție. Miocardul la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau boală de inimă hipertensivă este caracterizat în mod similar prin creșterea masei ventriculare stângi, hipertrofie a miocitelor și creșterea colagenului interstițial14,15. Miocardul hipertrofic în aceste și alte afecțiuni prezintă anomalii similare de manipulare a calciului și anomalii funcționale similare ale contracției și relaxării16. Miocardul de la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă și de la cei cu cardiomiopatie hipertrofică demonstrează o întârziere similară a recaptării diastolice a calciului citosolic, în asociere cu relaxarea întârziată.16

Deși clasificarea insuficienței cardiace sistolice și diastolice a fost o provocare,17 elementul cheie care diferențiază cele două tipuri de insuficiență cardiacă este prezența sau absența dilatației și remodelării ventriculare.7 Prezența unor afecțiuni considerate factori de risc, cum ar fi hipertensiunea sau diabetul, duce la apoptoză și necroză a miocitelor. procesul este lent și cronic, ventriculul își poate menține dimensiunea și forma (nu se remodelează) și, prin urmare, își păstrează fracția de ejecție.20 În injuriile acute ale ventriculului, ca și în infarctul miocardic, modificări ale topografiei

atât regiunile infarctate, cât și cele neinfarctate ale ventriculului pot duce la mărirea ventriculară progresivă.21 Scăderea fracției globale de ejecție a ventriculului stâng rezultă în mare parte din dilatarea și remodelarea ventriculară (Figura 41-4).22

Trăsăturile distinctive ale remodelării în insuficiența cardiacă diastolică și insuficiența cardiacă sistolică sunt ilustrate în Figura 41-5 (vezi și capitolul 14).23-24 În insuficiența cardiacă sistolica, dimensiunea cavității ventriculare stângi este mărită, forma și geometria ventriculară sunt modificate cu o creștere mai mare în transversal decât în axa lungă, stresul peretelui este crescut și fracția de ejecție este redusă. Masa este crescută, dar raportul masă-cavitate rămâne neschimbat sau este scăzut. În insuficiența cardiacă diastolică, dimensiunea cavității rămâne neschimbată sau poate chiar scădea și, de obicei, există o creștere a grosimii și masei peretelui; cu toate acestea, raportul masă-cavitate este crescut substanțial, stresul peretelui terminal-diastolic este crescut, stresul sistolic al peretelui rămâne normal, iar fracția de ejecție rămâne normală sau poate fi chiar mai mare decât normal.13,23.

Fracția de ejecție nu oferă informații cu privire la capacitatea funcțională.25 Mai degrabă, la pacienții cu fracție de ejecție normală26 și la cei cu fracție de ejecție scăzută27, starea funcțională este legată parțial de capacitatea ventriculară pentru distensia diastolică și recrutarea preîncărcării în timpul efortului. Konstam și asociații27 au observat că, printre pacienții cu fracție de ejecție scăzută, distensia diastolică în timpul efortului, însoțită de creșterea volumului stroke asociată, distinge pacienții asimptomatici de cei cu simptome de insuficiență cardiacă. Prin urmare, atât la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție scăzută, cât și la cei cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție mai normală, miocardul și ventriculul stâng funcționează anormal atât în timpul sistolei, cât și al diastolei. Fracția de ejecție la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, mai degrabă decât să semnifice procese fiziopatologice distincte, distinge în principal modelul de remodelare hipertrofică a ventriculului stâng: dilatarea cavității hipertrofice versus îngroșarea concentrică hipertrofică fără dilatarea cavității.

DISTINGUAREA RETENȚEI DE LICHID DE ANORMALITATILE ÎN PERFORMANȚA VENTRICULARĂ

Sindromul clinic al insuficienței cardiace rezultă de obicei atât din afectarea performanței ventriculare stângi, cât și din congestia circulatorie (vezi capitolul 18). Această congestie este agravată

Procent afectat în populația >40 de ani

Impact la nivel de populație

FIGURA 41-3 Piramida insuficienței cardiace (IC) în populație și efectul potențial al unei game de strategii preventive și de tratament în scăderea ratelor mortalității specifice vârstei. IMC, indicele de masă corporală; HTA, hipertensiune arterială; IM, infarct miocardic. (De la Young J, Narula J. Preface prevention should take the central stage. Cardiol Clin 2007;25[4]:xi-xiii; date from Yusuf S, Pitt B. A lifetime of prevention: the case of heart failure. Circulation 2002;106:2997-2998.)

Dovezi considerabile din studii experimentale și clinice și investigații epidemiologice indică rolul critic al hipertensiunii arteriale în patogenia insuficienței cardiace (vezi capitolul 28). Nivelurile crescute ale tensiunii arteriale diastolice și în special sistolice sunt factori majori de risc pentru dezvoltare

Volumul telediastolic (mL/m2)

FIGURA 41-4 Relația dintre volumul telediastolic al ventriculului stâng și fracția de ejecție (FE) la trei niveluri de indice cardiac și la o frecvență cardiacă constantă de 70 bătăi/minut. În insuficiența cardiacă cronică, un EF scăzut indică puțin despre contractilitate sau încărcare ventriculară stângă; identifică mai ales un ventricul stâng care s-a remodelat cu dilatare. (De la Konstam MA. „Disfuncția sistolică și diastolică" în insuficiența cardiacă? E timpul pentru o nouă paradigmă. J Card Fail 2003;9:1-3.)

de insuficiență cardiacă.28-29 De asemenea, hipertensiunea arterială este însoțită frecvent de factori de risc metabolic și de obezitate, care cresc ei înșiși riscul de insuficiență cardiacă. Pe baza datelor de urmărire pe 44 de ani ale studiului Framingham Heart Study, 75% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă au antecedente de hipertensiune arterială.1-9 Riscul atribuit populației de insuficiență cardiacă asociată cu hipertensiunea arterială este de 39% la bărbați și 59% la femei.28 Deoarece aproape 33% dintre adulții din Statele Unite au hipertensiune arterială,30 strategiile de prevenire a insuficienței cardiace sunt parte integrantă a insuficienței cardiace.

Atât hipertensiunea acută, cât și cea cronică au fost legate de riscul de insuficiență cardiacă. Creșterea bruscă a tensiunii arteriale (cum ar fi în urgențele hipertensive) poate duce la încordare ventriculară stângă acută și insuficiență cardiacă acută31 și este o cauză frecventă precipitantă pentru decompensare la un pacient cu insuficiență cardiacă cronică.32 Progresia de la hipertensiune arterială cronică la modificări ventriculare structurale și apoi la asimptomatice diastolice și sistolice ale ventriculului este bine stabilită de investigații longitudinale ale cohort-defuncții ventriculare. studii, precum Framingham Heart Study.28

Tensiunea arterială crescută impune o sarcină hemodinamică mai mare asupra miocardului și duce la hipertrofie ventriculară stângă33,34 (Figura 41-6). Hipertrofia ventriculară stângă este asociată cu creșterea rigidității miocardice și scăderea complianței, inițial în timpul efortului și ulterior în repaus.35-37 Hipertrofia concentrică inițială (perete gros, volum normal al camerei și raport mare masă-volum) ajută la menținerea normală a tensiunii peretelui în ciuda presiunii intraventriculare ridicate (Figura 41-7). Deoarece stresul sistolic (postîncărcare) este un factor determinant major al performanței de ejecție, normalizarea stresului sistolic ajută la menținerea unui volum normal de stropit, în ciuda necesității de a genera niveluri ridicate de presiune sistolice.38

Deoarece sarcina de impedanță cu care se confruntă ventriculul stâng este dependentă de presiunea la toate nivelurile de presiune, beneficiul scăderii acestei sarcini vasculare poate fi demonstrat la toți pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, indiferent de nivelul presiunii absolute. În plus, modificările presiunii arterei brahiale pot să nu servească drept ghid adecvat pentru reducerea încărcării de impedanță pe ventriculul stâng. Constricția și rigidizarea arterelor mici în punctele de ramificare și în microcirculație măresc undele reflectate care pot impune o sarcină de presiune aortică sistolica tardivă asupra golirii ventricularului stâng, care nu este detectabilă în braț. Prin urmare, terapia care relaxează aceste artere mici poate avea un beneficiu mai mare decât este evident din măsurarea standard a tensiunii arteriale. În plus, totuși, unele dintre beneficiile terapiei antihipertensive asupra dezvoltării insuficienței cardiace pot fi mediate de mecanisme fără presiune. Îmbunătățirea funcției endoteliale poate afecta favorabil perfuzia coronariană, iar unele medicamente pot inhiba modificările structurale în ventriculul stâng, independent de reducerea presiunii.

Controlul agresiv al tensiunii arteriale este cea mai eficientă abordare pentru a reduce incidența insuficienței cardiace la o populație hipertensivă.39 O serie de studii clinice au demonstrat beneficiul tratării hipertensiunii arteriale în prevenirea insuficienței cardiace (vezi și capitolul 28).40-44 Studiile de prevenire primară au demonstrat o reducere cu până la 50% a incidenței insuficienței cardiace care sunt tratați cu hipertensiune arterială la pacienții cu hipertensiune arterială44. Hipertensiunea arterială în studiul „Very Elderly” a obținut o reducere de 04% a riscului relativ de insuficiență cardiacă cu indapamidă diuretică, cu sau fără inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) perindopril (Figura 41-8).47

TAS medie pe 30 de ani

Inhibarea sistemului renină-angiotensină cu inhibitori ai ECA sau blocanți ai receptorilor angiotensinei (BRA) pare să exercite un beneficiu mai mare asupra hipertrofiei și remodelării ventriculare stângi decât ar fi prezis din efectul lor de scădere a presiunii. Eficacitatea lor în reducerea evenimentelor morbide la pacienții nehipertensivi cu boală aterosclerotică poate implica mecanisme independente de presiune, precum și dependente de presiune.48-49.

P-blocantele sunt, de asemenea, eficiente în prevenirea insuficienței cardiace la pacienții hipertensivi, parțial prin reducerea presiunii și parțial prin inhibarea remodelării structurale a ventriculului stâng. Terapia diuretică este, de asemenea, eficientă în prevenirea insuficienței cardiace, nu numai prin reducerea tensiunii arteriale, ci și prin contracția volumului intravascular, care reduce riscul de congestie. Nu se știe că diureticele afectează direct remodelarea. Antagoniștii canalelor de calciu, în special amlodipina, contribuie la prevenirea insuficienței

cardiace prin efectele lor vasculare puternice care reduc tensiunea arterială și diminuează undele reflectate. Aceste medicamente probabil nu inhibă direct remodelarea ventriculului stâng. Eșecul a-blocantelor de a preveni insuficiența cardiacă sau de a încetini progresia acesteia este în concordanță cu lipsa de eficacitate a acestor medicamente în inhibarea remodelării cardiace structurale.

Diabet zaharat și insuficiență cardiacă

(vezi capitolul 26)

Numărul pacienților cu diabet zaharat continuă să crească în societățile industriale, în principal din cauza schimbărilor în stilul de viață (aportul excesiv de calorii și grăsimi și scăderea activității fizice). Dintre americanii cu vârsta de 20 de ani sau peste, 9,0% au diabet zaharat, iar dintre cei cu vârsta de 00 de ani sau mai mult, 21% au diabet zaharat.1 Din 1990, prevalența pacienților cu diagnostic de diabet a crescut cu 01%.50 Datele din Framingham Heart Study indică o dublare a incidenței diabetului zaharat din 19901, cel mai dramatic din 19901. Cea mai mare parte a creșterii incidenței absolute a diabetului a avut loc la persoane cu un indice de masă corporală (IMC) de 30 kg/m2 sau mai mare.51 Cercetătorii de la Clinica Mayo au descoperit că prevalența diabetului zaharat a crescut cu 3,8% pe an din 1990. Printre pacienții la care insuficiența cardiacă a fost diagnosticată pentru prima dată în 1999, șansele de a avea diabet zaharat erau aproape de patru ori mai mari decât pentru cei diagnosticați cu insuficiență cardiacă20. mai devreme.52 La nivel mondial, prevalența diabetului zaharat pentru toate grupele de vârstă a fost estimată la 2,8% în 2000 și se estimează că va fi de 4,4% în 2030.53 Se estimează că numărul total de persoane cu diabet zaharat va crește de la 171 de milioane în 2000 la 300 de milioane în țările în curs de dezvoltare este de așteptat să crească prevalența diabetului zaharat între 2,503 și 3. 2000 și 2010; se estimează că ratele din țările africane și asiatice vor crește de două până la trei ori nivelul actual54,55.

Diabetul și rezistența la insulină sunt factori de risc importanți pentru dezvoltarea insuficienței cardiace.50 Prezența

FIGURA 41-7 Legea lui LaPl as. Cu cât raza vasului (R) este mai mare, cu atât tensiunea peretelui (T) trebuie să fie mai mare pentru a rezista la o anumită presiune internă a fluidului (P). Pentru o rază de vas și o presiune internă dată, un vas sferic are jumătate din tensiunea peretelui unui vas cilindric.

diabetul zaharat clinic crește semnificativ probabilitatea de insuficiență cardiacă la pacienții fără boală cardiacă structurală57 și afectează negativ rezultatele pacienților cu insuficiență cardiacă stabilită.58-59 Într-un studiu efectuat la pacienți cu diabet zaharat de tip 2, peste 50 de ani, și a căror albumină urinară a fost mai mare de 20 mg/L, 4% dintre pacienți au dezvoltat insuficiență cardiacă în perioada de studiu36% Studiul Framingham Heart a arătat că prevalența insuficienței cardiace a fost de două ori mai mare în rândul bărbaților diabetici și de cinci ori mai mare în rândul femeilor diabetice cu vârsta cuprinsă între 45 și

74 de ani decât în cazul grupurilor de control nondiabetice de vârstă egală. boala a arătat că diabetul a fost cel mai puternic factor de risc. Pacienții diabetici cu niveluri de glucoză din sânge mai mari de 300 mg/dL au avut un risc ajustat de a dezvolta insuficiență cardiacă de trei ori mai mare decât cel al pacienților diabetici cu niveluri controlate ale glicemiei a jeun.62

Apariția insuficienței cardiace reprezintă o întorsătură prognostică majoră și nefavorabilă în viața unui pacient diabetic. Insuficiența cardiacă este cel mai frecvent diagnostic de admitere pentru pacienții diabetici și mai mult de o treime dintre pacienții cu diabet zaharat de tip 2 mor din cauza insuficienței cardiace.61,63-65 Dintre pacienții care necesită spitalizare pentru insuficiență cardiacă în Statele Unite, 44% au diabet; acest procent pare să crească în timp.66 Într-o cohortă comunitară de 665 de subiecți cu insuficiență cardiacă din Olmsted County, Minnesota, rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 46% doar în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, dar doar de 37% în rândul celor cu insuficiență cardiacă și diabet zaharat.52

Motivul de bază al prevalenței crescute a insuficienței cardiace în rândul pacienților diabetici este prezența unei cardiomiopatii diabetice distincte, care se caracterizează structural prin hipertrofie a cardiomiocitelor, microangiopatie, disfuncție endotelială și fibroză miocardică.18,67 La nivel celular, cardiomiopatia diabetică este asociată cu defecte ale receptorilor catechole și subreglare cronice subcelulare. niveluri crescute de catecolamine.68,69 De asemenea, la modelele animale cu debutul hiperglicemiei, apar modificări ale transportului miocardic de calciu și modificări ale proteinelor contractile, ambele duc la disfuncție sistolică și diastolică care se agravează pe măsură ce conținutul de colagen al miocardului crește.68,70,71. Aceste studii nu numai că au confirmat dovezi ale disfuncției diastolice la pacienții asimptomatici cu diabet zaharat, dar au demonstrat și o relație directă între amploarea disfuncției diastolice și controlul glicemic (Figura 41-9). boala.63

Deși nici Studiul privind controlul și complicațiile diabetului zaharat în diabetul de tip 1, nici Studiul prospectiv al bazei de date din Marea Britanie (UKPDS) în diabetul de tip 2 nu au arătat o reducere a evenimentelor cardiovasculare cu control intensiv al glicemiei73,74, o componentă prospectivă, observațională a UKPDS a evidențiat o relație continuă între expunerea glicemică și dezvoltarea insuficienței cardiace fără un risc absolut de reducere a 1%, astfel încât hemoglobinei glicozilate (HbA1c), a existat o scădere asociată cu 16% a spitalizării pentru insuficiență cardiacă (Figura 41-10).75 Descoperiri similare au fost raportate, de asemenea, într-un studiu de cohortă mare din Statele Unite.76 Un alt studiu a arătat că nivelurile de glucoză a jeun sunt predictive pentru spitalizări pentru insuficiență cardiacă congestivă, cu o creștere de 10% a riscului de spitalizare pentru fiecare insuficiență cardiacă. Creștere cu 18-mg/dL (1-mmol) a glicemiei a jeun.77

Obținerea unui control glicemic optim ar trebui să fie un obiectiv atât în prevenirea, cât și în tratamentul insuficienței cardiace la pacienții cu diabet. Studiul Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) a indicat un prejudiciu nerecunoscut anterior al scaderii intensive a glicemiei la pacientii cu diabet de tip 2 cu risc crescut78; cu toate

acestea, aceste rezultate nu au fost confirmate în studiul Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN-MR Controlled Evaluation (ADVANCE)79 și nu trebuie neapărat interpretate ca diminuând importanța controlului glicemic.80

INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

P = 0,021

Concentrația medie actualizată a hemoglobinei A1c (%)

FIGURA 41-10 Riscul relativ de insuficiență cardiacă în raport cu hemoglobina glicozilată (HgbA1c) în studiul prospectiv privind diabetul din Regatul Unit. (Din Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Asociația glicemiei cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observațional prospectiv. BMJ 2000;321:405-412.)

Alegerea agentului hipoglicemiant oral care poate fi utilizat este limitată. De exemplu, metforminul este contraindicat în prezența fie a insuficienței cardiace, fie a insuficienței renale, iar precauțiile se aplică și la utilizarea tiazolidindionelor.81-82 Pe lângă tratarea hiperglicemiei, este crucial să se controleze toate celelalte riscuri cardiovasculare și metabolice și să se prevină complicațiile la pacienții cu diabet zaharat. Inhibitorii ECA sau ARA pot preveni dezvoltarea bolii organelor terminale și apariția evenimentelor clinice la pacienții cu diabet zaharat, chiar și la cei care nu au hipertensiune arterială. infarct, și moarte cardiovasculară.48 De asemenea, utilizarea BRA la pacienții cu diabet zaharat și hipertensiune arterială sau hipertrofie ventriculară stângă s-a dovedit că reduce incidența primei spitalizări pentru insuficiență cardiacă, pe lângă faptul că are alte efecte benefice asupra funcției renale.86-88.

Boala aterosclerotică și insuficiența cardiacă (vezi capitolul 23)

Pacienții cu boală aterosclerotică cunoscută (de exemplu, a vaselor de sânge coronariene, cerebrale sau periferice) prezintă un risc crescut de a dezvolta insuficiență cardiacă. Rolul bolii coronariene și al infarctului miocardic ca antecedent major al insuficienței cardiace a fost bine stabilit.89,90 Atât în Europa, cât și în Statele Unite, boala coronariană a fost raportată a fi cea mai frecventă cauză de insuficiență cardiacă. cardiomiopatie", până la 25% pot avea dovezi de boală coronariană la autopsie.94 Într-adevăr, pacienții cu „cardiomiopatie neischemică" pot dezvolta evenimente ischemice clinice, ceea ce sugerează că boala coronariană nu poate fi doar un „spectator nevinovat" la acești pacienți.95 Prezența bolii coronariene subiacente la pacienții cu insuficiență cardiacă contribuie la morbiditatea și mortalitatea9. boala epicardică, boala coronariană microvasculară este, de asemenea, larg răspândită și adesea subrecunoscută.97 Ateroscleroza coronariană silențioasă din punct de vedere clinic este foarte răspândită în populația generală, inclusiv la copii și adulții

tineri.98,99 Aceste date sugerează că boala aterosclerotică coronariană (epicardică sau microvasculară, clinic evidentă sau silentioasă) poate duce la predispoziție acută sau la predispoziție ventriculară cronică. disfuncție și insuficiență cardiacă simptomatică. Conform actualizării din 2008 a statisticilor privind bolile de inimă și accidentul vascular cerebral1, proporția persoanelor cu un prim infarct miocardic care dezvoltă insuficiență cardiacă în 5 ani este de 7% dintre bărbați și 12% dintre femei la 40-69 de ani și 22% dintre bărbați și 25% dintre femei la vârsta de 70 de ani sau mai mult.

Riscul de boală coronariană și infarct miocardic poate fi redus prin modificarea factorilor de risc clasici (de exemplu, controlul hipertensiunii arteriale).45,46 Factorii de risc pot fi modificați favorabil prin modificări ale stilului de viață, inclusiv reducerea greutății și încetarea consumului de tutun. Câteva studii ample de pacienți cu infarct miocardic au arătat o reducere a incidenței insuficienței cardiace cu mai multe strategii de tratament.100-104 Inhibitorii ECA reduc incidența insuficienței cardiace cu 23% în rândul pacienților cu boală coronariană și funcție sistolică normală și cu 37% în rândul pacienților care au redus funcția sistolică a ventriculului stâng cu un tratament tristritor de lungă durată. a scăzut riscul finalului primar de deces cardiovascular, infarct miocardic și accident vascular cerebral în rândul pacienților cu boală vasculară stabilită cu risc ridicat, care nu prezentau dovezi de insuficiență cardiacă sau de fracție de ejecție a ventriculului stâng redus la momentul randomizării, dar incidența insuficienței cardiace noi nu a fost un obiectiv primar sau secundar48. infarct miocardic sau stop cardiac.105 Un studiu amplu mai recent de inhibare a ECA versus placebo nu a reușit să arate o reducere a obiectivului primar compus, deși o analiză post-hoc a arătat o oarecare reducere a spitalizării pentru insuficiență cardiacă.106

Studiile observaționale și investigațiile clinice mici au sugerat că inhibitorii hidroximetilglutaril-coenzimei A reductază (statine) pot fi benefice la pacienții cu insuficiență cardiacă ischemică și nonischemică. Obiectivul principal compozit de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic non-fatal sau accident vascular cerebral nefatal.111 Rolul statinelor în insuficiența cardiacă rămâne astfel incert și pot fi necesare studii suplimentare pentru a rezolva această incertitudine.

Sindromul metabolic și insuficiența cardiacă (vezi capitolul 20)

Termenul „sindrom metabolic” se referă la un grup de factori de risc pentru boli cardiovasculare și diabet zaharat de tip 2. Conform Panelului III de tratament pentru adulți a Programului național de educație pentru colesterol, sindromul metabolic este diagnosticat atunci când sunt prezenți trei sau mai mulți dintre următorii cinci factori de risc112: (1) glicemia plasmatică a jeun de 100 mg/dL sau mai mare; (2) nivelul colesterolului lipoproteinelor de înaltă densitate (HDL) mai mic de 40 mg/dl la bărbați sau mai mic de 50 mg/dl la femei; (3) niveluri de trigliceride de 150 mg/dL sau mai mari; (4) circumferința taliei de 102 cm sau mai mult la bărbați sau de 88 cm sau mai mult la femei; și (5) tensiune arterială sistolică de 130 mm Hg sau mai mare sau tensiune arterială diastolică de 85 mm Hg sau mai mare sau prezența unui tratament medicamentos pentru hipertensiune arterială. Prevalența sindromului metabolic atinge niveluri epidemice și variază de la 6,7%

în rândul persoanelor cu vârsta cuprinsă între 20 și 29 de ani până la 43,5% pentru persoanele cu vârsta cuprinsă între 60 și 69 de ani și 42,0% pentru cei cu vârsta de 70 de ani sau peste.113.114 Prevalența ajustată în funcție de vârstă a sindromului metabolic este similară pentru bărbați și femei240%). (23.4%).113

Deși desemnarea sindromului metabolic ca o condiție fiziopatologică unică și ca un predictor al bolii a fost pusă sub semnul întrebării,115 majoritatea clinicienilor și cercetătorilor au susținut de mult timp că anumiți factori de risc metabolic sunt predispuși să apară în grupuri și că această grupare crește riscul de diabet,116 insuficiență cardiacă117 și morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară generală.118 nu au avut sindrom metabolic au avut cel mai mic risc pentru evenimente cardiovasculare, cei cu sindrom metabolic au avut un nivel intermediar de risc, iar cei cu diabet zaharat au avut cel mai mare risc (Figura 41-11).119

Mecanismele care stau la baza riscului cardiovascular crescut asociat cu sindromul metabolic par să implice leziuni sub-clinice ale organelor.120 Dintre pacienții cu hipertensiune arterială, dar fără diabet, cei cu sindrom metabolic par mai probabil să aibă microalbuminurie, hipertrofie ventriculară stângă și grosime crescută a intimei carotidei decât cei fără sindrom metabolic120. hipertrofia ventriculară.120 Alterările căilor metabolice, reacțiile inflamatorii și alte procese celulare pot crește riscul de ateroscleroză în stare rezistentă la insulină. De exemplu, există din ce în ce mai multe dovezi pentru interacțiunile celulare între căile de semnalizare implicate în acțiunile insulinei și sistemul renină-angiotensină.121-122 Receptorii nucleari activați de proliferarea peroxizomilor (PPAR) par, de asemenea, să joace un rol în mecanismele aterogene care stau la baza sindromului metabolic. PPAR-urile reglează expresia unei varietăți de gene și modulează metabolismul lipidelor, controlul glicemic și inflamația și tonusul vascular.123 Modularea acțiunilor legate de PPAR de către factorii de risc cardiovascular, cum ar fi obezitatea și excesul de greutate, poate duce la promovarea bolii aterosclerotice.123

Tratamentul sindromului metabolic constă în gestionarea agresivă a fiecăreia dintre componentele sale individuale, inclusiv scăderea concentrației de glucoză a jeun, dislipidemie și hipertensiune arterială. Grupul de Cercetare a Programului de Prevenire a Diabetului a evaluat beneficiile intervenției în stilul de viață (scăderea în greutate și creșterea activității fizice) în comparație cu agentul antihiperglicemic metformin pentru prevenirea diabetului la persoanele cu concentrații crescute de glucoză în post și postsarcina.124 Ambele tratamente au scăzut incidența diabetului nou debut, dar intervenția în stilul de viață a dus la o incidență mai mică a diabetului zaharat (P <140). În ciuda programelor de educație publică care îndeamnă adulții și copiii să modifice stilul de viață, incluzând alegeri alimentare sănătoase și mai multă activitate fizică, majoritatea americanilor nu respectă recomandările dietetice sau de exerciții fizice pentru menținerea sănătății. sau recomandări de fumat.125

Medicamentele care vizează PPAR-a (de exemplu, fenofibrat și gemfibrozil) sunt utilizate în tratamentul sindromului metabolic. Fibrații scad nivelul de trigliceride, cresc colesterolul HDL și pot avea unele efecte antiinflamatorii; cu toate acestea, efectul lor asupra

rezultatelor bolilor cardiovasculare continuă să fie evaluat.126 Printre pacienții cu toleranță redusă la glucoză și boli cardiovasculare sau factori de risc, utilizarea valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină împreună cu modificarea stilului de viață a condus la o reducere relativă de 14% a incidenței diabetului, dar nu a redus rata evenimentelor cardiovasculare.127 sindrom.128

Obezitatea și insuficiența cardiacă (vezi capitolul 20)

Obezitatea continuă să fie o preocupare principală de sănătate publică în Statele Unite.129,130 Tendința către creșterea obezității în această țară este alarmantă.131 Între 1980 și 2002, prevalența obezității s-a dublat în rândul adulților cu vârsta de 20 de ani sau mai mult, iar prevalența excesului de greutate s-a triplat la copii și adolescenți cu vârsta de până la 9136 ani. prevalența excesului de greutate și a obezității (IMC > 25 kg/m2) a crescut de la 64,5% în perioada 1999-2000 la 66,3% în perioada 2003-2004. Prevalența obezității (IMC > 30 kg/m2) a crescut în această perioadă de la 30,5% la 32,2%. Obezitatea extremă (IMC >40,0 kg/m2) a crescut de la 4,7% la 4,8%.133 Organizația Mondială a Sănătății estimează că până în 2015, numărul persoanelor supraponderale la nivel global va crește la 2,3 miliarde, iar peste 700 de milioane vor fi obezi. țări, în special în mediul urban.1

În mai multe studii, IMC a fost evaluat ca factor de risc pentru remodelarea ventriculului stâng și insuficiența cardiacă evidentă. În aceste investigații, obezitatea a fost asociată în mod consecvent cu hipertrofia și dilatarea ventriculului stâng,134-137 care sunt precursori cunoscuți ai insuficienței cardiace.138-139 În populația Framingham Heart Study, excesul de greutate și grade mai mici de obezitate au fost asociate cu un risc crescut de insuficiență cardiacă (Figura 41-12).140. predictor puternic al mortalității142-144 și este asociat cu o creștere semnificativă a riscului de accident vascular cerebral.145 Unii cercetători susțin, și pe bună dreptate, că, dacă prevalența obezității rămâne necontrolată în Statele Unite, tendințele favorabile ale morbidității și mortalității bolilor cardiovasculare vor fi probabil inversate.146

Există mai multe mecanisme plauzibile pentru asocierea dintre obezitate și insuficiență cardiacă. IMC crescut este un factor de risc pentru hipertensiune arterială, diabet zaharat147-148 și dislipidemie131, toate acestea măresc riscul de infarct miocardic,149,150 un antecedent important al insuficienței cardiace. ure.28-29-57-151-152 IMC crescut este asociat cu remodelarea ventriculară stângă I alterată,134-138 posibil ca rezultat al încărcării hemodinamice crescute,153,154 activării neurohormonale155 și stres oxidativ crescut.155,156 Țesutul adipos acționează ca o substanță secretă a hormonilor CH4 a inflamatorii155,156. stabilesc și promovează formarea plăcilor de ateroscleroză.157 Recent, Zhou și colegii158 au ridicat posibilitatea unui efect direct al obezității asupra miocardului prin demonstrarea steatozei cardiace și a lipoapoptozei într-un model animal de obezitate.

Eforturile de promovare a greutății corporale optime pot avea un efect asupra unui număr de manifestări ale bolilor cardiovasculare, inclusiv insuficiența cardiacă. O serie de strategii au fost folosite pentru a trata obezitatea, inclusiv dieta, exercițiile fizice, terapia comportamentală, medicamentele și intervenția chirurgicală. Pentru a alege dintre aceste tratamente, clinicienii trebuie să evalueze riscurile legate de obezitate pentru pacientul individual și să echilibreze aceste riscuri cu orice

618 posibile probleme cu tratamentul. Deoarece toate medicamentele prezintă în mod inerent mai multe riscuri decât dieta și exercițiile fizice, medicamentele I ar trebui alese numai pentru persoanele la care beneficiul justifică riscul.159 Acest proces de evaluare este deosebit de important deoarece tratamentul medicamentos pentru obezitate a fost afectat de o serie de probleme de-a lungul anilor. De când CH 41 a introdus hormonul tiroidian pentru tratarea obezității în 1893, aproape fiecare medicament care a fost încercat la pacienții obezi a provocat rezultate atât de nedorite încât a trebuit să fie întrerupt. Astfel, orice medicament nou pentru tratamentul obezității trebuie utilizat cu prudență, cu excepția cazului în care profilul de siguranță îl va face acceptabil pentru aproape toată lumea. Dacă o persoană dorește să slăbească, el sau ea trebuie să intre într-o stare de echilibru energetic negativ, în care energia absorbită ca hrană este în medie mai mică decât energia necesară activităților zilnice. Comparativ puține medicamente sunt disponibile în prezent pentru tratamentul pacienților supraponderali.159-162 Medicamentele pentru promovarea scăderii în greutate sunt indicate în primul rând ca adjuvant la pacienții care nu răspund la metodele nefarmacologice și care prezintă un risc medical substanțial din cauza obezității lor.163 Chirurgia bypass gastric este o opțiune în cazurile de obezitate și în care intervenția este foarte refractivă la terapia BMI40. kg/m2. Un studiu a atestat beneficiile bypass-ului la pacienți selectați, demonstrând o reducere semnificativă a bolilor cardiovasculare, a cancerului, a diabetului zaharat și a tuturor cauzelor de deces.164

Boala pulmonară obstructivă cronică și insuficiența cardiacă

Deși statisticile precise cu privire la prevalența BPOC sunt surprinzător de limitate, se estimează că aproximativ 14 milioane de oameni din Statele Unite au această afecțiune.165 BPOC este acum a patra cauză de deces în Statele Unite și este singura cauză comună de deces a cărei incidență este în creștere.165 Importanța BPOC ca cauză de deces este probabil subestimată, ca și altă cauză comună a decesului. Prevalența și ratele mortalității cauzate de BPOC sunt, de asemenea, în creștere.166 Organizația Mondială a Sănătății estimează că până în 2020, BPOC va fi a cincea cea mai răspândită boală la nivel mondial și a treia cea mai frecventă cauză de deces.167 Motivele pentru creșterea dramatică a BPOC includ reducerea mortalității din alte cauze, cum ar fi bolile în țările industrializate și bolile cardiovasculare în curs de dezvoltare și creșterea bolilor infecțioase în țările industrializate și infecțioase în țările în curs de dezvoltare. poluarea mediului în țările în curs de dezvoltare.165

Rata riscului de a dezvolta insuficiență cardiacă la pacienții cu BPOC este de 4,5, în comparație cu controlul de vârstă fără BPOC, după ajustări pentru factorii de risc cardiovascular.168 Dintre afecțiunile comorbid asociate frecvent cu insuficiența cardiacă, BPOC este cea care întârzie cel mai mult diagnosticul de insuficiență cardiacă și este cel mai adesea acuzată pentru neaderarea la ghidurile terapeutice, în special insuficiența cardiacă de trei ori mai mare. în rândul pacienților externați cu diagnostic de BPOC decât în rândul pacienților externați fără menționarea BPOC.170 Programul medical Kaiser Permanente a raportat că rata relativă de spitalizare ajustată în funcție de vârstă pentru insuficiență cardiacă a fost de 5,55, iar cota de șanse a insuficienței cardiace ca afecțiune comorbidă a fost de 8,48 la pacienții cu BPOC, în comparație cu persoanele fără BPOC cu prevalența cardiacă între 201% și 171% la pacienții cu BPOC. insuficiență.172-176 Pacienții cu insuficiență cardiacă și BPOC concomitent au mai multe simptome și rezultate mai proaste care nu sunt explicate de o funcție mai slabă a ventriculului stâng (Figura 41-13).177.

Relația dintre BPOC și insuficiența cardiacă rămâne de elucidat. O ipoteză de lucru care să țină seama de prevalența ridicată a disfuncției sistolice ventriculare stângi la pacienții cu BPOC este că inflamația sistemică de grad scăzut

FIGURA 41-13 Curbele Kaplan-Meier ale decesului în rândul celor 5010 pacienți înscriși în Valsartan Heart Failure Trial în funcție de prezența sau absența bolii pulmonare obstructive cronice (BPOC). (De la Staszewsky L, Wong M, Masson S și colab. Markeri clinici, neurohormonali și inflamatori și rolul prognostic general al bolii pulmonare obstructive cronice la pacienții cu insuficiență cardiacă: date din studiul Val-HeFT cu insuficiență cardiacă. J Card Fail 2007;13:797-804.)

în BPOC accelerează progresia aterosclerozei coronariene, care în cele din urmă duce la cardiomiopatie ischemică. O astfel de ipoteză se bazează pe faptul că pacienții cu BPOC au o creștere mai mare a markerilor inflamatori177-178 și se potrivește observației clinice a unei incidențe mai mari a creșterii troponinei177 și a anomaliilor de mișcare a peretelui ventricular stâng179 observate la pacienții cu BPOC și disfuncție ventriculară stângă. Pacienții cu insuficiență cardiacă și BPOC concomitent au o activare mai mare a neurohormonilor, în special norepinefrina și renina plasmatică.177 BPOC poate duce, de asemenea, la insuficiență ventriculară dreaptă din hipertensiunea pulmonară, o complicație frecventă a BPOC.180 Se presupune, în general, că cauza hipertensiunii pulmonare în BPOC este vasoconstricția pulmonară hipoxică, care duce la hipertrofie mediană permanentă180.

Deși bronhodilatatoarele, corticosteroizii și antibioticele în tratamentul exacerbărilor acute constituie pilonul terapiei medicamentoase actuale pentru BPOC165, renuntarea la fumat este singura strategie care previne progresia neobosită a obstrucției fluxului de aer181 și îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung în populația cu BPOC. BPOC și hipoxemie cronică (presiune parțială a oxigenului arterial <55 mm Hg).183 Prezența BPOC afectează

tratamentul insuficienței cardiace, întrucât BPOC este încă văzută ca o contraindicație la p-blocarea. Prin urmare, pacienții cu insuficiență cardiacă cauzată de disfuncția sistolică a ventriculului stâng care au și BPOC sunt adesea lipsiţi de cea mai benefică intervenţie farmacologică. Un număr mare de date indică faptul că pacienții cu BPOC pot tolera p-blocarea selectivă, iar aceste medicamente nu trebuie neapărat refuzate pacienților cu insuficiență cardiacă și BPOC concomitent.173

Artrita reumatoidă și insuficiența cardiacă

Poliartrita reumatoidă este o boală cronică sistemică inflamatorie și progresivă, caracterizată prin sinovită inflamatorie persistentă, distrugere articulară și mortalitate crescută.184,185 Boala cardiovasculară a fost identificată ca cauza principală a unei proporţii substanţiale de decese în rândul pacienţilor cu poliartrită reumatoidă.186 Insuficiența cardiacă este o cauză importantă care contribuie la boala cardiovasculară.

moartea la pacienții cu poliartrită reumatoidă.187 Acest exces de mortalitate rezultă în primul rând din incidența crescută a insuficienței cardiace în rândul pacienților cu poliartrită reumatoidă în comparație cu subiecții fără poliartrită reumatoidă.187 Nicola și asociații188 au studiat 575 de pacienți fără antecedente de insuficiență cardiacă la momentul în care nu era diagnosticat artrita reumatoidă583 artrita reumatoida; riscul relativ de insuficiență cardiacă cu debut nou în următorii 30 de ani a fost de 1,9 ori mai mare în rândul pacienților cu poliartrită reumatoidă după ajustarea pentru vârstă, sex, factorii de risc cardiovascular standard și prezența bolii cardiace ischemice.

Cea mai plauzibilă explicație pentru riscul crescut de insuficiență cardiacă în poliartrita reumatoidă este starea inflamatorie persistentă care caracterizează starea reumatică.189-190 O trăsătură distinctivă a insuficienței cardiace în artrita reumatoidă este că este mult mai probabil să implice disfuncție diastolică decât pacienții cu funcție sistolică mai mare188. risc de boală coronariană decât subiecții fără poliartrită reumatoidă.191 Boala coronariană la pacienții cu poliartrită reumatoidă se caracterizează printr-o placă aterosclerotică mai puțin extinsă și dovezi mai mari de inflamație și instabilitate a plăcii decât la subiecții fără poliartrită reumatoidă. și mai probabil să experimenteze infarct miocardic nerecunoscut și moarte subită cardiacă.191

Problemele legate de inhibarea factorului de necroză tumorală a (TNF-a) sunt deosebit de complexe. TNF-a, o citokină inflamatorie eliberată de monocitele, macrofagele și limfocitele T activate, promovează răspunsurile inflamatorii care sunt centrale pentru patogeneza și progresia poliartritei reumatoide. studii controlate concepute pentru a evalua eficacitatea terapiei cu inhibitori ai TNF-a în tratamentul insuficienței cardiace. Din păcate, aceste eforturi nu au avut succes; studiile au fost oprite prematur din cauza lipsei de eficacitate și a unei sugestii de agravare a insuficienței cardiace la pacienții tratați cu inhibitor de TNF-a.194,195 Aceste date au sugerat că inhibitorii de TNF-a pot promova sau agrava insuficiența cardiacă la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Cu toate acestea, activitatea mare a bolii și inflamația sistemică (de obicei asociate cu niveluri ridicate de citokine circulante) s-a dovedit în mod constant că cresc riscul cardiovascular în artrita

reumatoidă180,190,197; prin urmare, inhibarea TNF-a ar trebui să reducă riscul de insuficiență cardiacă la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Aici se află dilema: este plauzibil din punct de vedere biologic ca prin reducerea dramatică a inflamației sistemice, tratamentul cu inhibitori de TNF-a ar avea ca rezultat o reducere generală a riscului de insuficiență cardiacă; cu toate acestea, este, de asemenea, posibil ca acești agenți să crească riscul de insuficiență cardiacă la persoanele cu poliartrită reumatoidă, așa cum s-a sugerat să facă în populația generală.193 Listing și colegii, abordând această întrebare,198 au descoperit că tratamentul cu inhibitor al TNF-un care reduce în mod eficient activitatea inflamatorie a poliartritei reumatoide este mai probabil să fie dăunător pacienților cu insuficiență cardiacă, mai ales dacă riscul de a nu primi insuficiență cardiacă. terapie concomitentă cu glucocorticoizi sau inhibitori de ciclooxigenază-2 (COX-2). Mai mult, datele lor au sugerat că inhibarea TNF-a nu crește riscul de agravare a insuficienței cardiace prevalente.198 Din păcate, deși acest studiu a oferit câteva perspective utile, rezultatele nu au furnizat îndrumări utile din punct de vedere clinic și au lăsat multe întrebări fără răspuns.199 Astfel, deși inhibitorii TNF-a reprezintă un progres major în tratamentul bolii reumatice reumatismale în insuficiența cardiacă, efectul lor asupra insuficienței reumatismale necunoscut.

CASETA 41-1 Medicamente asociate cu disfuncția sistolică a ventriculului stâng sau cu agravarea insuficienței cardiace

Medicamente care provoacă disfuncție sistolică a ventriculului stâng

Agenți citotoxici

Antraciclina

Trastuzumab

Antipsihotice

Clozapină

Agenți antipsihotici atipici

Carbamazepină

Antidepresive triciclice

clorochina

Hidroxiclorochina

interferon-a

Interleukina-2

antagoniști ai TNF-a

Medicamente care exacerba insuficiența cardiacă

AINS

inhibitori de COX-2

Corticosteroizi

Tiazolidinedione

Antagoniști ai canalelor de calciu

Agenți non-dihidropiridinici ^-Antagoniști ai receptorilor adrenergici

Asociații nedovedite

Doxazosin

Agoniști ai receptorilor P2-adrenergici

COX-2, ciclooxigenază-2; AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; TNF-a, factor de necroză tumorală a.

De la Murphy CA, Dargie HJ. Tulburări cardiovasculare induse de medicamente. Drug Saf 2007;30:783-804.

Insuficiență cardiacă indusă de medicamente

Deși insuficiența cardiacă este cauzată în principal de afecțiuni cardiovasculare, cum ar fi hipertensiunea arterială, boala coronariană și boala cardiacă valvulară, poate fi, de asemenea, o reacție adversă indusă de terapia medicamentoasă (Caseta 41-1). Mulți agenți terapeutici și recreativi pot exercita efecte cardiotoxice importante care duc la disfuncție sistolică a ventriculului stâng sau insuficiență cardiacă evidentă. Două grupuri de medicamente sunt deosebit de îngrijorătoare: medicamentele citotoxice și medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Unele medicamente pot predispune la insuficiență cardiacă provocând hipertensiune arterială și alți factori de risc cardiovascular (caseta 41-2). În plus, unele medicamente au tendința de a afecta negativ mecanismele hemodinamice la pacienții cu o afecțiune cardiacă deja existentă. Medicamentele pot provoca insuficiență cardiacă prin diferite mecanisme, inclusiv lezarea directă a miocitelor, alterarea proceselor biochimice sau stimularea reacțiilor alergice. Rezultatul poate varia ca severitate de la benign la fatal. Deoarece numeroase medicamente din diferite clase de medicamente pot precipita sau agrava insuficiența cardiacă, este obligatorie un istoric detaliat al expunerii la medicamente la pacienții cu semne sau simptome de insuficiență cardiacă.

Medicamente citotoxice (vezi capitolul 58)

Introducerea doxorubicinei la mijlocul anilor 1900 a îmbunătățit incomensurabil terapia cancerului. Cu toate acestea, a devenit curând evident că doxorubicina a fost asociată cu

cardiotoxicitate semnificativă, iar acest lucru s-a dovedit o problemă consistentă cu toate preparatele ulterioare cu antraciclină. Deși s-a raportat că disfuncția sistolică a ventriculului stâng cu debut rapid în urma administrării antraciclinei200, aceste medicamente sunt

COX-2, ciclooxigenază-2; HAART, terapie antiretrovială foarte activă; AINS, antiinflamatoare nesteroidiene. (Modificat din Murphy CA, Dargie HJ. Drug-induced cardiovascular disorders. Drug Saf2007;30:783-804.)

asociată de obicei cu dezvoltarea cardiomiopatiei cronice la mulți ani după utilizarea lor.

Mecanismul cardiotoxicității induse de doxorubicină implică creșterea stresului oxidativ și nitrozativ,201-204 activarea metaloproteinazei matriceale205 și alterarea energeticii cardiace,206 care în cele din urmă duc la moartea celulelor prin apoptoză sau necroză celulară.207-209 Cu toate acestea, mecanismele exacte nu au fost pe deplin stabilite. Cardiotoxicitatea cu doxorubicină este dependentă de doză. riscul este minimizat prin limitarea dozei cumulate de doxorubicină la mai puțin de 400 mg/m2. Dozele care depășesc 550 mg/m2 au crescut semnificativ ratele de cardiomiopatie: incidența insuficienței cardiace a fost raportată ca 18% la doze între 551 și 600 mg/m2, crescând și mai mult până la 36% la doze mai mari. această observație poate sugera că utilizarea concomitentă a AINS ar putea constitui un risc pentru dezvoltarea unei leziuni cardiace în timpul terapiei cu antracicline.212

În mare parte din cauza eficacității antineoplazice a antraciclinelor, cardiotoxicitatea nu a condus la retragerea acestor agenți de la utilizarea generală. În schimb, s-au făcut încercări de a identifica metode de reducere a riscului cardiac. Abordările terapeutice optime pentru cardioprotecția cu utilizarea antraciclinelor rămân nedefinite.213 Se practică minimizarea dozei de antracicline, la fel ca și administrarea sa concomitentă cu alte medicamente citotoxice adaptate unor tumori specifice.214 O rată mai lentă a perfuziei medicamentului pare să ducă la o cardiotoxicitate redusă,215 dar efectul antitumoral poate fi compromis. Administrarea concomitentă de agenți antioxidanți, cum ar fi dexrazoxan, coenzima Q10 (ubidecarenona),216 probucol,207 și statine poate fi cardioprotector.214 Rezultatele unui studiu au sugerat că antagoniștii receptorilor canabinoizi CB1 pot reprezenta o nouă strategie cardioprotectoare împotriva cardiotoxicității induse de doxorubicină217.

Toți pacienții expuși la antracicline ar trebui să fie considerați cu risc de cardiomiopatie, dar vârsta înaintată, iradierea anterioară, administrarea concomitentă de alți agenți chimioterapeutici și bolile de inimă subiacente cresc acest risc.213,218,219 Biomarkerii cardiaci, cum ar fi troponinele și peptidele natriuretice, pot facilita riscul de stratificare, dar unii nu definesc încă riscul de stratificare211. Regresia cardiomiopatiei există220, cardiomiopatia indusă de antracicline ar trebui considerată ca un proces ireversibil. Există dovezi specifice ale beneficiului simptomatic al P-blocantelor,221,222, dar tratamentul este similar cu cel pentru orice cauză a disfuncției sistolice ventriculare stângi.

Trastuzumab (vezi capitolul 58)

Receptorul 2 al factorului de creștere epidermic uman (HER-2) este un receptor transmembranar al tirozin kinazei implicat în reglarea creșterii. HER-2 este supraexprimat în aproximativ 20% din cancerele de sân, iar prezența sa este asociată cu un prognostic prost. Trastuzumab este un anticorp monoclonal umanizat care vizează receptorul HER-2 și s-a dovedit a fi foarte eficient în tratarea acestor tumori. Din păcate, există un risc independent de cardiomiopatie în asociere cu trastuzumab.223,224 Incidența insuficienței cardiace s-a dovedit a fi de 2,6% atunci când trastuzumab a fost utilizat ca monoterapie de primă linie, crescând la 8,5% în monoterapie de linia a doua sau a treia, care a inclus tratament anterior cu antracicline la majoritatea pacienților cărora li s-a administrat traszumab, fie în mod aleatoriu, fie cărora li sa administrat traszumab.224 placebo în asociere cu paclitaxel sau o antraciclină, incidența insuficienței cardiace a fost de 4,2% cu paclitaxel în monoterapie, 8,8% cu paclitaxel și trastuzumab, 9,6% cu antraciclină în monoterapie și 28,0% cu antraciclină și trastuzumab.224

Mecanismul care stă la baza cardiotoxicității induse de trastuzumab este necunoscut, dar s-a sugerat că reprezintă o exacerbare a efectelor cardiace induse de antraciclină.224 În ciuda efectelor cardiotoxice, raportul terapeutic benefic pentru trastuzumab în tratarea cancerului de sân HER-2-pozitiv este considerat un motiv puternic pentru utilizarea continuă a anticorpilor HER-2225 pentru tratamentul cancerului de sân. În mod încurajator, există dovezi că cardiomiopatia indusă de trastuzumab, spre deosebire de cea indusă de antracicline, poate fi reversibilă la încetarea tratamentului,226,227, deși aceste dovezi rămân neverificate.

Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene

Perfuzia renală este redusă în insuficiența cardiacă, iar prostaglandinele devin din ce în ce mai importante în controlul fluxului plasmatic renal și homeostaziei fluidelor. AINS, totuși, reduc sinteza prostaglandinelor, scăzând astfel filtrarea glomerulară și ducând la retenția de sare și apă.214,228 AINS acționează prin inhibarea atât a COX-1 cât și a COX-2. S-a crezut mult timp că aspectul analgezic a fost generat de inhibarea COX-2 și că efectele adverse gastrointestinale au fost mediate de COX-1. Acest lucru a condus la dezvoltarea inhibitorilor selectivi de COX-2, cum ar fi celecoxib și valdecoxib. Inhibitorii de COX-2 au încă unele dintre efectele adverse observate cu AINS: și anume, capacitatea de a crește tensiunea arterială și de a exacerba insuficiența cardiacă prin retenția de sare și apă.214,228 Complicațiile gastrointestinale sunt mai puțin frecvente cu inhibitorii de COX-2229 și inițial se credea că aceste medicamente au succes. Cu toate acestea, la scurt timp după lansarea lor pe piață, a devenit evident că unii inhibitori de COX-2 cresc riscul de infarct miocardic și accident vascular cerebral.229-231 O comparație între celecoxib și placebo în prevenirea adenomului a evidențiat rate mai mari ale unui obiectiv compozit de infarct miocardic, accident vascular cerebral și insuficiență cardiacă la pacienții tratați cu celecoxib232.

Printr-o serie de mecanisme, inhibarea COX-2 poate crește riscul de evenimente cardiovasculare. Inhibitorii COX-2 pot crește ușor tensiunea arterială sistemică233, dar pot accelera ateroscleroza prin efectele asupra fosforilării oxidative mitocondriale sau asupra chemotaxiei monocitelor.234 Probabil că există și un efect protrombotic al inhibării COX-

2.235 Tromboxanul este un prostanoid protrombotic, în care producerea de prostanoidă depinde de producția sa de COX-1. (epoprostenol), un agent antitrombotic, depinde de COX-2. Inhibarea preferențială a COX-2 duce la niveluri reduse de prostaciclină, cu un efect mai mic asupra tromboxanului, conducând astfel potențial la o stare protrombotică.

Astfel, se pare că atât AINS, cât și inhibitorii COX-2 sunt asociați cu un risc mai mare de evenimente cardiovasculare, inclusiv insuficiență cardiacă, infarct miocardic și accident vascular cerebral. Deși unii inhibitori de COX-2 au fost retrași din

pe piață, AINS sunt disponibile de mulți ani, atât pe bază de rețetă, cât și fără prescripție medicală. Un număr mare de pacienți depind de aceste analgezice pentru a controla durerea; în absența unor tratamente alternative eficiente, eliminarea acestor medicamente din circulație nu este o opțiune fezabilă. În practica clinică, medicii trebuie să fie conștienți de efectele adverse ale tuturor medicamentelor pe care le prescriu și, în investigarea stării de sănătate, trebuie să ia întotdeauna în considerare medicamentele ca o cauză, mai ales atunci când nu este evidentă nicio cauză alternativă. Pe de altă parte, un medicament cu o asociere puternică cu un anumit efect advers cardiovascular ar putea fi complet ireproșabil, iar cauzele alternative nu trebuie ignorate.

Tiazolidinedione

Tiazolidinedionele rosiglitazona și pioglitazona sunt agenți hipoglicemianți orali care s-au dovedit că îmbunătățesc controlul glicemic și pot acționa pentru a încetini progresia insuficienței celulare |3.236 Deși controlul glicemic îmbunătățit a fost legat de rezultate clinice mai bune în diabet74-237-238, iar tiazolidinele au fost benefice pentru potențialele de îngrijorare24 pentru cardiovasculare23. au apărut cu privire la efectele adverse cardiace ale acestor medicamente. Utilizarea tiazolidindionelor este asociată cu creșterea în greutate și edem,243 și există dovezi că atât rosiglitazona, cât și pioglitazona cresc riscul de insuficiență cardiacă congestivă.239-241-244-246 Într-un studiu populațional al pacienților vârstnici cu diabet zaharat, tratamentul cu tiazolidindionă a fost asociat cu un risc crescut de insuficiență cardiacă miocardică, insuficiență cardiacă miocardică și congestivă. comparație cu alte combinații de tratamente cu agenți hipoglicemici orali.82 A fost adăugată o casetă de avertizare pentru insuficiența cardiacă congestivă pentru acești agenți, recomandând împotriva utilizării tiazolidindionelor la persoanele cu insuficiență cardiacă congestivă preexistentă.247 Două meta-analize au sugerat, de asemenea, că rosiglitazona poate fi asociată cu un risc crescut de infarct miocardic acut și deces.245-248.

Efectele cardiotoxice ale agenților recreativi (vezi și capitolul 24)

Mulți agenți de agrement pot exercita efecte cardiotoxice importante care predispun la insuficiență cardiacă. Acestea includ tutunul, precum și alcoolul, cocaina, amfetaminele și alte droguri ilicite.250 Pacienții trebuie sfătuiți cu tărie cu privire la pericolele cardiovasculare ale agenților recreativi.117 Mai multe studii epidemiologice nu au evidențiat nicio corelație între cantitatea de alcool ingerată și dezvoltarea ulterioară a

insuficienței cardiace; cu toate acestea, se crede cu tărie că orice pacient cu antecedente de abuz de alcool sau cu un consum substanțial de alcool de rutină și insuficiență cardiacă nou debut fără altă cauză evidentă ar trebui sfătuit să devină abstinent.117 Multe programe de insuficiență cardiacă limitează consumul de băuturi alcoolice la nu mai mult de o băutură alcoolică servită zilnic pentru toți pacienții cu funcții ventriculare stângi, indiferent de cauza ventriculară stângă52,25.

DIRECȚII VITORIALE

Până acum, cercetările care vizează prevenirea insuficienței cardiace la persoanele cu risc crescut au fost modeste în comparație cu eforturile extinse de a descoperi noi tratamente pentru pacienți după dezvoltarea insuficienței cardiace. Deoarece eforturile preventive sunt probabil aplicabile unui număr mult mai mare de indivizi, astfel de eforturi ar putea duce la beneficii mai mari la nivel de populație. Prin urmare, este important să se elaboreze strategii de prevenire a insuficienței cardiace care să se aplice unui număr mare de indivizi cu risc. O astfel de strategie ar completa abordările actuale care vizează managementul intensiv al pacienților cu insuficiență cardiacă manifestă. Cunoștințele actuale despre prevenirea și tratamentul hipertensiunii arteriale, obezității și bolilor vasculare aterosclerotice au potențialul de a reduce semnificativ incidența și mortalitatea prin insuficiență cardiacă.

Eforturile viitoare de reducere a insuficienței cardiace trebuie să includă 621 prevenirea factorilor de risc înșiși, nu doar gestionarea factorilor de risc existenți sau a bolii stabilite.

REFERINȚE

Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., et al. (2007). Actualizare 2008 a statisticilor privind bolile de inimă și accident vascular cerebral. Un raport al Comitetului de Statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral CH 41. Circulație, 117(4), e25-e146.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendințele pe termen lung în incidența și supraviețuirea cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

Owan, TE și Redfield, MM (2005). Epidemiologia insuficienței cardiace diastolice. Prog Cardiovasc Dis, 47, 320-332.

Hunt, SA, Baker, DW, Chin, MH, et al. (2001). Ghidurile ACC/AHA pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace cronice la adult: rezumat. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force privind ghidurile de practică (Comitet to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): elaborat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor; aprobat de Societatea Americană pentru Insuficiență Cardiacă. Circulation, 104, 2996-3007.

Velagaleti, RS, & Vasan, RS (2007). Insuficiența cardiacă în secolul XXI: este o boală coronariană sau o problemă de hipertensiune arterială? Cardiol Clin, 25, 487-495.

Schocken, DD, Benjamin, EJ, Fonarow, GC, et al. (2008). Prevenirea insuficienței cardiace: o declarație științifică de la Consiliile Asociației Americane a Inimii pentru Epidemiologie și Prevenire, Cardiologie clinică, Asistență medicală cardiovasculară și Cercetare pentru hipertensiune arterială; Grupul de lucru interdisciplinar de cercetare privind calitatea îngrijirii și rezultatele; și Genomica funcțională și Biologie translațională Grupul de lucru interdisciplinar. Circulation, 117, 2544-2565.

Cohn, JN, Ferrari, R. și Sharpe, N. (2000). Remodelarea cardiacă - concepte și implicații clinice: o lucrare de consens de la un forum internațional despre remodelarea cardiacă. În numele unui forum internațional pentru remodelarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 35, 569-582.

Florea, VG, Mareyev, VY, Samko, AN, et al. (1999). Remodelarea ventriculară stângă: proces frecvent la pacienții cu diferite tulburări miocardice primare. Int J Cardiol, 68, 281-287.

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Risc pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă: Studiul Framingham Heart. Circulation, 106, 3068-3072.

Fishberg, AM (1937). Insuficienţă cardiacă. Philadelphia: Lea & Febiger.

Chatterjee, K. și Massie, B. (2007). Insuficiența cardiacă sistolică și diastolică: diferențe și asemănări. J Card Fail, 13, 569-576.

Bursi, F., Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2006). Insuficiența cardiacă sistolică și diastolică în comunitate. JAMA, 296, 2209-2216.

Baicu, CF, Zile, MR, Aurigemma, GP, et al. (2005). Performanța, funcția și contractilitatea sistolice a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. Circulation, 111, 2306-2312.

Huysman, JA, Vliegen, HW, Van der Laarse, A., et al. (1989). Modificări ale compoziției țesuturilor nonmiocite asociate cu supraîncărcarea de presiune a inimii umane hipertrofice. Pathol Res Pract, 184, 577-581.

Pearlman, ES, Weber, KT, Janicki, JS, et al. (1982). Orientarea fibrelor musculare și conținutul de țesut conjunctiv în inima umană hipertrofiată. Lab Invest, 46, 158-164.

Gwathmey, JK, Copelas, L., MacKinnon, R., et al. (1987). Manipularea anormală a calciului intracelular în miocard de la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Circ Res, 61, 70-76.

Florea, VG (2007). Clasificarea insuficienței cardiace sistolice și diastolice. JAMA, 297, 1058-1059 [replica autorului JAMA 2007;297:1059].

Factor, SM, Minase, T., & Sonnenblick, EH (1980). Caracteristicile clinice și morfologice ale cardiomiopatiei hipertensive-diabetice umane. Am Heart J, 99, 446-458.

Weber, KT, Brilla, CG și Janicki, JS (1993). Fibroza miocardică: semnificație funcțională și factori de reglare. Cardiovasc Res, 27, 341-348.

Lauer, MS, Anderson, KM și Levy, D. (1991). Influența tensiunii arteriale contemporane față de 30 de ani asupra masei și geometriei ventriculului stâng: Studiul Framingham Heart. J Am Coll Cardiol, 18, 1287-1294.

Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1990). Remodelarea ventriculară după infarct miocardic. Observații experimentale și implicații clinice. Circulation, 81, 1161-1172.

Cohn, JN (1995). Revizuirea critică a insuficienței cardiace: rolul remodelării ventriculare stângi în răspunsul terapeutic. Clin Cardiol, 18(9) (Suppl. 4), IV4-IV12.+

Aurigemma, GP, Zile, MR și Gaasch, WH (2006). Comportamentul contractil al ventriculului stâng în insuficiența cardiacă diastolică: cu accent pe funcția sistolică regională. Circulation, 113, 296-304.

Konstam, MA (2003). „Disfuncție sistolică și diastolică" în insuficiența cardiacă? E timpul pentru o nouă paradigmă. J Card Fail, 9, 1-3.

Baker, BJ, Wilen, MM, Boyd, CM și colab. (1984). Relația fracției de ejecție a ventriculului drept cu capacitatea de efort în insuficiența ventriculară stângă cronică. Am J Cardiol, 54, 596-599.

Kitzman, DW, Higginbotham, MB, Cobb, FR, și colab. (1991). Intoleranța la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolica ventriculară stângă păstrată: eșecul mecanismului Frank-Starling. J Am Coll Cardiol, 17, 1065-1072.

Konstam, MA, Kronenberg, MW, Udelson, JE, et al. (1992). Eficacitatea rezervei de preîncărcare ca determinant al stării clinice la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng. Anchetatorii SOLVD. Am J Cardiol, 69, 1591-1595.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Wilhelmsen, L., Rosengren, A., Eriksson, H., et al. (2001). Insuficiența cardiacă în populația generală de bărbați - morbiditate, factori de risc și prognostic. J Intern Med, 249, 253-261.

Fields, LE, Burt, VL, Cutler, JA, et al. (2004). Povara hipertensiunii la adulți în Statele Unite între 1999 și 2000: un val în creștere. Hipertensiune arterială, 44, 398-404.

Gandhi, SK, Powers, JC, Nomeir, AM și colab. (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. NEngl J Med, 344, 17-22.

Gheorghiade, M., Zannad, F., Sopko, G., et al. (2005). Sindroame de insuficiență cardiacă acută: starea actuală și cadrul pentru cercetările viitoare. Circulation, 112, 3958-3968.

Kannel, WB, Gordon, T. și Offutt, D. (1969). Hipertrofia ventriculară stângă prin electrocardiogramă. Prevalența, incidența și mortalitatea în studiul Framingham. Ann Intern Med, 71, 89-105.

Urbina, EM, Gidding, SS, Bao, W., și colab. (1995). Efectul dimensiunii corpului, ponderozității și tensiunii arteriale asupra creșterii ventricularului stâng la copii și adulți tineri în Bogalusa Heart Study. Circulation, 91, 2400-2406.

Devereux, RB (1989). Disfuncție diastolică a ventriculului stâng: relaxare diastolică precoce și complianță diastolică tardivă. J Am Coll Cardiol, 13, 337-339.

Inouye, I., Massie, B., Loge, D., și colab. (1984). Umplerea anormală a ventriculului stâng: o descoperire precoce în hipertensiunea sistemică uşoară până la moderată. Am J Cardiol, 53, 120-126.

Smith, VE, Schulman, P., Karimeddini, MK, et al. (1985). Umplerea ventriculară rapidă în hipertrofia ventriculară stângă: II. Hipertrofie patologică. J Am Coll Cardiol, 5, 869-874.

Gunther, S. şi Grossman, W. (1979). Determinanți ai funcției ventriculare în hipertrofia suprasolicitarii presiunii la om. Circulation, 59, 679-688.

Chobanian, AV, Bakris, GL, Black, HR și colab. (2003). Al șaptelea raport al Comitetului național mixt pentru prevenirea, detectarea, evaluarea și tratamentul hipertensiunii arteriale. Hipertensiune arterială, 42, 1206-1252.

Efectele tratamentului asupra morbidității în hipertensiune arterială. II. Rezultate la pacienții cu tensiune arterială diastolică în medie de 90 până la 114 mm Hg. (1970). JAMA, 213, 1143-1152.

Izzo, JL, Jr. și Gradman, AH (2004). Mecanisme și management al bolii cardiace hipertensive: de la hipertrofia ventriculară stângă la insuficiența cardiacă. Med Clin North Am, 88, 1257-1271.

Kostis, JB, Davis, BR, Cutler, J., și colab. (1997). Prevenirea insuficienței cardiace prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială sistolica izolată. Grupul de Cercetare Cooperativă SHEP. JAMA, 278, 212-216.

Dahlof, B., Lindholm, LH, Hansson, L., et al. (1991). Morbiditatea și mortalitatea în studiul suedez la pacienții vârstnici cu hipertensiune arterială (STOP-Hipertensiune arterială). Lancet, 338, 1281-1285.

Moser, M., & Hebert, PR (1996). Prevenirea progresiei bolii, a hipertrofiei ventriculare stângi și a insuficienței cardiace congestive în studiile de tratament al hipertensiunii arteriale. J Am Coll Cardiol, 27, 1214-1218.

Baker, DW (2002). Prevenirea insuficientei cardiace. J Card Fail, 8, 333-346.

Vasan, RS, & Levy, D. (1996). Rolul hipertensiunii arteriale în patogeneza insuficienței cardiace. O privire de ansamblu mecanicistică clinică. Arch Intern Med, 156, 1789-1796.

Beckett, NS, Peters, R., Fletcher, AE, și colab. (2008). Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. N Engl J Med, 358, 1887-1898.

Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., et al. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med, 342, 145-153.

Yusuf, S., Teo, KK, Pogue, J., et al. (2008). Telmisartan, ramipril sau ambele la pacienții cu risc crescut de evenimente vasculare. N Engl J Med, 358, 1547-1559.

Mokdad, AH, Ford, ES, Bowman, BA și colab. (2001). Prevalența obezității, a diabetului zaharat și a factorilor de risc pentru sănătate legați de obezitate. JAMA, 2003(289), 76-79.

Fox, CS, Pencina, MJ, Meigs, JB, et al. (2006). Tendințe în incidența diabetului zaharat de tip 2 din anii 1970 până în anii 1990: Studiul Framingham Heart. Circulation, 113, 2914-2918.

De la, AM, Leibson, CL, Bursi, F., et al. (2006). Diabetul în insuficiența cardiacă: prevalența și impactul asupra rezultatului în populație. Am J Med, 119, 591-599.§

Wild, S., Roglic, G., Green, A., și colab. (2004). Prevalența globală a diabetului: estimări pentru anul 2000 și proiecții pentru 2030. Diabetes Care, 27, 1047-1053.

Amos, AF, McCarty, DJ și Zimmet, P. (1997). Povara globală în creștere a diabetului zaharat și a complicațiilor sale: estimări și proiecții pentru anul 2010. Diabet Med, 14 (Suppl. 5), S1-S85.

Zimmet, P., Alberti, KG, & Shaw, J. (2001). Implicațiile globale și societale ale epidemiei de diabet. Nature, 414, 782-787.

Taegtmeyer, H., McNulty, P. și Young, ME (2002). Adaptarea și inadaptarea inimii în diabet: partea I: concepte generale. Circulaţie, 105, 1727-1733.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă la bărbați și femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Krumholz, HM, Chen, YT, Wang, Y., și colab. (2000). Predictorii de readmisie în rândul supraviețuitorilor vârstnici ai internarii cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 139(1) (Pt 1), 72-77.

Shindler, DM, Kostis, JB, Yusuf, S., și colab. (1996). Diabetul zaharat, un predictor al morbidității și mortalității în studiile și registrul Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Am J Cardiol, 77, 1017-1020.

Vaur, L., Gueret, P., Lievre, M., et al. (2003). Dezvoltarea insuficienței cardiace congestive la pacienții diabetici de tip 2 cu microalbuminurie sau proteinurie: observații din studiul DIABHYCAR (DIAbet tip 2, HIpertensiune arterială, evenimente cardiovasculare și Ramipril). Diabetes Care, 26, 855-860.

Kannel, WB și McGee, DL (1979). Diabet și boli cardiovasculare. Studiul Framingham. JAMA, 241, 2035-2038.

Bibbins-Domingo, K., Lin, F., Vittinghoff, E., et al. (2004). Predictorii insuficienței cardiace în rândul femeilor cu boală coronariană. Circulaţie, 110, 1424-1430.

Bell, DS (2007). Insuficiență cardiacă la pacientul diabetic. Cardiol Clin, 25, 523-538.

Cook, CB, Tsui, C., Ziemer, DC, și colab. (2006). Motive frecvente de spitalizare în rândul pacienților adulți cu diabet. Endocr Pract, 12, 363-370.

Reis, SE, Holubkov, R., Edmundowicz, D., et al. (1997). Tratamentul pacienților internați în spital cu insuficiență cardiacă congestivă: diferențe legate de specialitate în modelele de practică și rezultatele. J Am Coll Cardiol, 30, 733-738.

Adams, KF, Jr., Fonarow, GC, Emerman, CL, et al. (2005). Caracteristicile și rezultatele pacienților spitalizați pentru insuficiență cardiacă în Statele Unite: justificare, proiectare și observații preliminare din primele 100.000 de cazuri din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). Am Heart J, 149, 209-216.

Fang, ZY, Prins, JB și Marwick, TH (2004). Cardiomiopatie diabetică: dovezi, mecanisme și implicații terapeutice. Endocr Rev, 25, 543-5675

Ganguly, PK, Pierce, GN, Dhalla, KS și colab. (1983). Transport reticular sarcoplasmatic de calciu defectuos în cardiomiopatia diabetică. Am J Physiol, 244(6), E528-E535.

Huggett, RJ, Scott, EM, Gilbey, SG și colab. (2003). Impactul diabetului zaharat de tip 2 asupra mecanismelor neuronale simpatice în hipertensiune arterială. Circulation, 108, 3097-3101.

Giacomelli, F., & Wiener, J. (1979). Boala miocardică primară la șoarecele diabetic. Un studiu ultrastructural. Lab Invest, 40, 460-473.

Poirier, P., Bogaty, P., Garneau, C., et al. (2001). Disfuncția diastolică la bărbații normotensivi cu diabet zaharat de tip 2 bine controlat: importanța manevrelor în screening-ul ecocardiografic pentru cardiomiopatia diabetică preclinică. Îngrijirea diabetului, 24, 5-10.

Shishehbor, MH, Hoogwerf, BJ, Schoenhagen, P., și colab. (2003). Relația dintre hemoglobina A1c și relaxarea ventriculară stângă la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 și fără boală cardiacă evidentă. Am J Cardiol, 91, 1514-1517.

Efectul tratamentului intensiv al diabetului zaharat asupra dezvoltării și progresiei complicațiilor pe termen lung în diabetul zaharat insulino-dependent. Grupul de cercetare pentru controlul diabetului și a complicațiilor. (1993). N Engl J Med, 329, 977-986.

Control intensiv al glicemiei cu sulfoniluree sau insulină în comparație cu tratamentul convențional și riscul de complicații la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 33). Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). (1998). Lancet, 352, 837-853.

Stratton, IM, Adler, AI, Neil, HA, et al. (2000). Asocierea glicemiei cu complicațiile macrovasculare și microvasculare ale diabetului de tip 2 (UKPDS 35): studiu observațional prospectiv. BMJ, 321, 405-412.

Iribarren, C., Karter, AJ, Go, AS, et al. (2001). Controlul glicemic și insuficiența cardiacă la pacienții adulți cu diabet. Circulation, 103, 2668-2673.

Held, C., Gerstein, HC, Yusuf, S., și colab. (2007). Nivelurile de glucoză prezic spitalizarea pentru insuficiență cardiacă congestivă la pacienții cu risc cardiovascular crescut. Circulaţie, 115, 1371-1375.

Gerstein, HC, Miller, ME, Byington, RP, et al. (2008). Efectele scăderii intensive a glicemiei în diabetul de tip 2. N Engl J Med, 358, 2545-2559.

Patel, A., MacMahon, S., Chalmers, J., și colab. (2008). Controlul intens al glicemiei și rezultatele vasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med, 358, 2560-2572.

Dluhy, RG și McMahon, GT (2008). Control intensiv glicemic în studiile ACCORD și ADVANCE. N Engl J Med, 358, 2630-2633.

Gilbert, RE, Connelly, K., Kelly, DJ și colab. (2006). Insuficiență cardiacă și nefropatie: complicații catastrofale și interdependente ale diabetului zaharat. Clin J Am Soc Nephrol, 1, 193-208.

Lipscombe, LL, Gomes, T., Levesque, LE, et al. (2007). Tiazolidinedione și rezultate cardiovasculare la pacienții vârstnici cu diabet. JAMA, 298, 2634-2643.

Efectele ramiprilului asupra rezultatelor cardiovasculare și microvasculare la persoanele cu diabet zaharat: rezultatele studiului HOPE și ale substudiului MICRO-HOPE. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. (2000). Lancet, 355, 253-259.

Kasiske, BL, Kalil, RS, Ma, JZ, et al. (1993). Efectul terapiei antihipertensive asupra rinichilor la pacienții cu diabet zaharat: o analiză de metaregresie. Ann Intern Med, 118, 129-138.

Lewis, EJ, Hunsicker, LG, Bain, RP și colab. (1993). Efectul inhibiției enzimei de conversie a angiotensinei asupra nefropatiei diabetice. Grupul de studiu colaborativ. N Engl J Med, 329, 1456-1462.

Berl, T., Hunsicker, LG, Lewis, JB, et al. (2003). Rezultate cardiovasculare în Trialul Irbesartan Nefropatia Diabetică a pacienților cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie evidentă. Ann Intern Med, 138, 542-549.

Brenner, BM, Cooper, ME, de Zeeuw, D., et al. (2001). Efectele losartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie. N Engl J Med, 345, 861-869.

Zanella, MT și Ribeiro, AB (2002). Rolul antagonismului angiotensinei II în diabetul zaharat de tip 2: o revizuire a studiilor de renoprotecție. Clin Ther, 24, 1019-1034.

Bourassa, MG, Gurne, O., Bangdiwala, SI, et al. (1993). Istoria naturală și tiparele practicii curente în insuficiența cardiacă. Studiile investigatorilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 22(4) (Suppl. A), 14A-19A.

Kenchaiah, S., Narula, J. și Vasan, RS (2004). Factori de risc pentru insuficienta cardiaca. Med Clin North Am, 88, 1145-1172.

Cowie, MR, Wood, DA, Coats, AJ, și colab. (1999). Incidența și etiologia insuficienței cardiace: un studiu bazat pe populație. Eur Heart J, 20, 421-428.

Gheorghiade, M., & Bonow, RO (1998). Insuficiența cardiacă cronică în Statele Unite: o manifestare a bolii coronariene. Circulation, 97, 282-289.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, și colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienții cu insuficiență cardiacă cu moarte subită: rezultate din studiul de evaluare a tratamentului cu lisinopril și supraviețuire (ATLAS). Circulation, 102, 611-616.

Repetto, A., Dal Bello, B., Pasotti, M., et al. (2005). Ateroscleroza coronariană în cardiomiopatia dilatată idiopatică în stadiu terminal: un spectator nevinovat? Eur Heart J, 26, 1519-1527.

Hedrich, O., Jacob, M. și Hauptman, PJ (2004). Progresia bolii coronariene în cardiomiopatia dilatată non-ischemică. Coron Artery Dis, 15, 291-297.

^ Referința 67 este un articol de revizuire extins despre istoria naturală a cardiomiopatiei diabetice.

Bart, BA, Shaw, LK, McCants, CB, Jr., et al. (1997). Determinanți clinici ai mortalității la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică diagnosticată angiografic. J Am Coll Cardiol, 30, 1002-1008.

Mohri, M. și Takeshita, A. (1999). Boala microvasculară coronariană la om. Jpn Heart J, 40, 97-108.

Kavey, RE, Daniels, SR, Lauer, RM, et al. (2003). Ghidurile Asociației Americane de Inimă pentru prevenirea primară a bolilor cardiovasculare aterosclerotice începând din copilărie. Circulation, 107, 1562-1566.

Tuzcu, EM, Kapadia, SR, Tutar, E., et al. (2001). Prevalența ridicată a aterosclerozei coronariene la adolescenții și adulții tineri asimptomatici: dovezi din ecografie intravasculară. Circulation, 103, 2705-2710.

Efectul ramiprilului asupra mortalității și morbidității supraviețuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficiență cardiacă. Investigatorii studiului privind eficacitatea infarctului acut al ramiprilului (AIRE). (1993). Lancet, 342, 821-828.

Janosi, A., Ghali, JK, Herlitz, J., și colab. (2003). Metoprolol CR/XL la pacienții post-infarct miocardic cu insuficiență cardiacă cronică: experiențe de la MERIT-HF. Am Heart J, 146, 721-728.

Pfeffer, MA, Braunwald, E., Moye, LA, et al. (1992). Efectul captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. Rezultatele studiului de supraviețuire și mărire ventriculară. Anchetatorii SAVE. N Engl J Med, 327, 669-6775

Pitt, B., White, H., Nicolau, J., et al. (2005). Eplerenona reduce mortalitatea la 30 de zile după randomizare în urma infarctului miocardic acut la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng și insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 46, 425-431.

Yusuf, S., Zhao, F., Mehta, SR, și colab. (2001). Efectele clopidogrelului în plus față de aspirina la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare a segmentului ST. N Engl J Med, 345, 494-502.

Fox, KM (2003). Eficacitatea perindoprilului în reducerea evenimentelor cardiovasculare în rândul pacienților cu boală coronariană stabilă: studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (studiul EUROPA). Lancet, 362, 782-788.

Braunwald, E., Domanski, MJ, Fowler, SE, et al. (2004). Inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în boala coronariană stabilă. N Engl J Med, 351, 2058-2068.

Go, AS, Lee, WY, Yang, J. și colab. (2006). Terapia cu statine și riscurile de deces și spitalizare în insuficiența cardiacă cronică. JAMA, 296, 2105-2111.

Horwich, TB, MacLellan, WR și Fonarow, GC (2004). Terapia cu statine este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită în insuficiența cardiacă ischemică și non-ischemică. J Am Coll Cardiol, 43, 642-648.

Ramasubbu, K., Estep, J., White, DL, et al. (2008). Baza experimentală și clinică pentru utilizarea statinelor la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică. J Am Coll Cardiol, 51, 415-426.

Sola, S., Mir, MQ, Lerakis, S., et al. (2006). Atorvastatina îmbunătățește funcția sistolică a ventriculului stâng și markerii serici ai inflamației în insuficiența cardiacă nonischemică. J Am Coll Cardiol, 47, 332-337.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Grundy, SM, Cleeman, JI, Daniels, SR și colab. (2005). Diagnosticul și gestionarea sindromului metabolic: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii/Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge. Circulation, 112, 2735-2752.

Ford, ES, Giles, WH și Dietz, WH (2002). Prevalența sindromului metabolic în rândul adulților din SUA: constatări ale celui de-al treilea sondaj național de examinare a sănătății și nutriției. JAMA, 287, 356-359.

Kereiakes, DJ și Willerson, JT (2003). Epidemie de sindrom metabolic. Circulație, 108, 1552-1553.

Kahn, R., Buse, J., Ferranini, E., et al. (2005). Sindromul metabolic: timpul pentru o evaluare critică: declarație comună a Asociației Americane de Diabet și a Asociației Europene pentru Studiul Diabetului. Diabetes Care, 28, 2289-2304.

Grundy, SM, Brewer, HB, Jr., Cleeman, JI și colab. (2004). Definiția sindromului metabolic: raport al conferinței National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association pe probleme științifice legate de definiție. Circulation, 109, 433-438.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizare ghid ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Medicină a Pieptului de către Societatea Internațională de Transplantare a Inimii și L.G. Societatea de ritm. Circulație, 112(12), e154-e235.

Lakka, HM, Laaksonen, DE, Lakka, TA și colab. (2002). Sindromul metabolic și mortalitatea totală și cardiovasculară la bărbații de vârstă mijlocie. JAMA, 288, 2709-2716.

Malik, S., Wong, ND, Franklin, SS, și colab. (2004). Impactul sindromului metabolic asupra mortalității cauzate de bolile coronariene, bolile cardiovasculare și toate cauzele la adulții din Statele Unite. Circulation, 110, 1245-1250.

Leoncini, G., Ratto, E., Viazzi, F., et al. (2005). Sindromul metabolic este asociat cu semne precoce de afectare a organelor la pacienții nediabetici, hipertensivi. J Intern Med, 257, 454-460.

Miranda, PJ, DeFronzo, RA, Califf, RM, et al. (2005). Sindromul metabolic: definiție, fiziopatologie și mecanisme. Am Heart J, 149, 33-45.

Prasad, A., & Quyyumi, AA (2004). Sistemul renină-angiotensină și blocanții receptorilor de angiotensină în sindromul metabolic. Circulaţie, 110, 1507-1512.

Tenenbaum, A., Motro, M., Schwammenthal, E., şi colab. (2004). Complicații macrovasculare ale sindromului metabolic: o intervenție precoce este imperativă. Int J Cardiol, 97, 167-172.

Knowler, WC, Barrett-Connor, E., Fowler, SE, et al. (2002). Reducerea incidenței diabetului de tip 2 cu intervenție în stilul de viață sau metformină. N Engl J Med, 346, 393-403.

Reeves, MJ și Rafferty, AP (2000). Caracteristicile unui stil de viață sănătos în rândul adulților din Statele Unite. Arch Intern Med, 2005(165), 854-857.

Miranda, PJ, DeFronzo, RA, Califf, RM, et al. (2005). Sindromul metabolic: evaluarea rezultatelor patologice și terapeutice. Am Heart J, 149, 20-32.

Grupul de studiu NAVIGATOR. (2010). Efectul valsartanului asupra incidenței diabetului zaharat și a evenimentelor cardiovasculare. N Engl J Med, 362, 1477-1490.

Gerstein, H., Yusuf, S., şi colab. (2008). Origin Trial Investigators, Raționament, design și caracteristici de bază pentru un studiu internațional mare de prevenire a bolilor cardiovasculare la persoanele cu disglicemie: Trial ORIGIN (Reducerea rezultatului cu o intervenție inițială Glargine). Am Heart J, 155, 26-32, e132-e632.

Grupul Național de Lucru pentru Prevenirea și Tratarea Obezității. (2000). Excesul de greutate, obezitate și risc pentru sănătate. Arch Intern Med, 160, 898-904.

Flegal, KM, Graubard, BI, Williamson, DF și colab. (2005). Decese în exces asociate cu subponderalitate, supraponderalitate și obezitate. JAMA, 293, 1861-1867.

Ghiduri clinice privind identificarea. (1998). Evaluarea și tratamentul supraponderalității și obezității la adulți — Raportul de dovezi. National Institutes of Health. Obes Res, 6 (Suppl. 2), S51-S209.

Hedley, AA, Ogden, CL, Johnson, CL, et al. (2004). Prevalența excesului de greutate și a obezității în rândul copiilor, adolescenților și adulților din SUA, 1999-2002. JAMA, 291, 2847-2850.

Ogden, CL, Carroll, MD, Curtin, LR, et al. (2006). Prevalența supraponderală și a obezității în Statele Unite, 1999-2004. JAMA, 295, 1549-1555.

Alpert, MA, Lambert, CR, Terry, BE, et al. (1995). Influența masei ventriculare stângi asupra umplerii diastolice a ventriculului stâng în obezitatea morbidă normotensivă. Am Heart J, 130, 1068-1073.

Hammond, IW, Devereux, RB, Alderman, MH, et al. (1988). Relația dintre tensiunea arterială și construcția corpului cu masa ventriculară stângă la adulții angajați normotensivi și hipertensivi. J Am Coll Cardiol, 12, 996-1004.

Lauer, MS, Anderson, KM, Kannel, WB și colab. (1991). Impactul obezității asupra masei și geometriei ventriculului stâng. Studiul Framingham Heart. JAMA, 266, 231-236.

Messerli, FH, Sundgaard-Riise, K., Reisin, ED, et al. (1983). Adaptare cardiacă dimorfă la obezitate și hipertensiune arterială. Ann Intern Med, 99, 757-761.

Gardin, JM, McClelland, R., Kitzman, D., et al. (2001). Predictorii ecocardiografici în modul M ai incidenței de șase până la șapte ani a bolilor coronariene, accident vascular cerebral, insuficiență cardiacă congestivă și mortalitate într-o cohortă de vârstnici (Studiul de sănătate cardiovasculară). Am J Cardiol, 87, 1051-1057.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1997). Dilatația ventriculară stângă și riscul de insuficiență cardiacă congestivă la persoanele fără infarct miocardic. N Engl J Med, 336, 1350-1355.

Kenchaiah, S., Evans, JC, Levy, D., și colab. (2002). Obezitatea și riscul de insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 347, 305-313.

Alpert, MA (2001). Cardiomiopatia obezității: fiziopatologia și evoluția sindromului clinic. Am J Med Sci, 321, 225-236."

Adams, KF, Schatzkin, A., Harris, TB și colab. (2006). Excesul de greutate, obezitatea și mortalitatea într-o cohortă potențială mare de persoane între 50 și 71 de ani. N Engl J Med, 355, 763-778.

Hu, FB, Willett, WC, Li, T., și colab. (2004). Adipozitatea în comparație cu activitatea fizică în prezicerea mortalității în rândul femeilor. N Engl J Med, 351, 2694-2703.

McGee, DL (2005). Indicele de masă corporală și mortalitatea: o meta-analiză bazată pe date la nivel de persoană din douăzeci și șase de studii observaționale. Ann Epidemiol, 15, 87-97.

Hu, G., Tuomilehto, J., Silventoinen, K., et al. (2007). Indicele de masă corporală, circumferința taliei și raportul talie-șold privind riscul de accident vascular cerebral total și specific tipului. Arch Intern Med, 167, 1420-1427.

Balkau, B., Deanfield, JE, Despres, JP, et al. (2007). Ziua internațională pentru evaluarea obezității abdominale (IDEA): un studiu al circumferinței taliei, bolilor cardiovasculare și diabetului zaharat la 168.000 de pacienți de îngrijire primară din 63 de țări. Tiraj, 116, 1942-1951.

Stamler, J. (1991). Constatări epidemiologice privind masa corporală și tensiunea arterială la adulți. Ann Epidemiol, 1, 347-362.

Chan, JM, Rimm, EB, Colditz, GA, et al. (1994). Obezitatea, distribuția grăsimilor și creșterea în greutate ca factori de risc pentru diabetul clinic la bărbați. Diabetes Care, 17, 961-969.

Kannel, WB și McGee, DL (1979). Diabetul și toleranța la glucoză ca factori de risc pentru boli cardiovasculare: studiul Framingham. Diabetes Care, 2, 120-126.

Manson, JE, Colditz, GA, Stampfer, MJ și colab. (1990). Un studiu prospectiv al obezității și riscului de boală coronariană la femei. N Engl J Med, 322, 882-889.

Chen, YT, Vaccarino, V., Williams, CS, şi colab. (1999). Factori de risc pentru insuficiența cardiacă la vârstnici: un studiu prospectiv bazat pe comunitate. Am J Med, 106, 605-612.

Kannel, WB, D'Agostino, RB, Silbershatz, H., și colab. (1999). Profil pentru estimarea riscului de insuficiență cardiacă. Arch Intern Med, 159, 1197-1204.

Alexander, JK, Dennis, EW, Smith, WG și colab. (1962). Volumul sanguin, debitul cardiac și distribuția fluxului sanguin sistemic în obezitatea extremă. Cardiovasc Res Cent Bull, 1 (Iarna), 39-44.

Messerli, FH, Sundgaard-Riise, K., Reisin, E., et al. (1983). Efecte cardiovasculare dispar ale obezității și hipertensiunii arteriale. Am J Med, 74, 808-812.

Engeli, S. și Sharma, AM (2001). Sistemul renină-angiotensină și peptidele natriuretice în hipertensiunea arterială asociată obezității. J Mol Med, 79, 21-29.

Vincent, HK, Powers, SK, Stewart, DJ și colab. (1999). Obezitatea este asociată cu creșterea stresului oxidativ miocardic. Int J Obes Relat Metab Disord, 23, 67-74.

Lau, DC, Dhillon, B., Yan, H., și colab. (2005). Adipokine: legături moleculare între obezitate și ateroscleroză. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 288(5), H2031-H2041.

Zhou, YT, Grayburn, P., Karim, A., et al. (2000). Boala cardiacă lipotoxică la șobolani obezi: implicații pentru obezitatea umană. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 1784-1789.

„Referința 141 este o discuție importantă despre patofiziologia și evoluția cardiomiopatiei legate de obezitate.

Bray, GA (2007). Terapie medicală pentru obezitate – starea actuală și speranțele viitoare. Med Clin North Am, 91, 1225-1253, xi.

Bray, GA și Greenway, FL (2007). Tratamentul farmacologic al pacientului supraponderal. Pharmacol Rev, 59, 151-184.

Li, Z., Maglione, M., Tu, W., și colab. (2005). Meta-analiză: tratamentul farmacologic al obezității. Ann Intern Med, 142, 532-546.

Padwal, R., Li, SK și Lau, DC (2003). Farmacoterapie pe termen lung pentru supraponderalitate și obezitate: o revizuire sistematică și meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Int J Obes Relat Metab Disord, 27, 1437-1446.

Yanovski, SZ și Yanovski, JA (2002). Obezitatea. N Engl J Med, 346, 591-602.

Adams, TD, Gress, RE, Smith, SC și colab. (2007). Mortalitatea pe termen lung după operația de bypass gastric. N Engl J Med, 357, 753-761.

Barnes, PJ (2000). Boala pulmonară obstructivă cronică. N Engl J Med, 343, 269-280.

Societatea Americană Toracică. (1995). Standarde pentru diagnosticul și îngrijirea pacienților cu boală pulmonară obstructivă cronică. Am J Respir Crit Care Med, 152(5) (Pt 2), S77-S121.

Lopez, AD și Murray, CC (1998). Povara globală a bolii, 1990-2020. Nat Med, 4, 1241-1243.

Curkendall, SM, DeLuise, C., Jones, JK, și colab. (2006). Boală cardiovasculară la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică, boala cardiovasculară din Saskatchewan Canada la pacienții cu BPOC. Ann Epidemiol, 16, 63-70.

Egred, M., Shaw, S., Mohammad, B., şi colab. (2005). Utilizarea insuficientă a beta-blocantelor la pacienții cu boală cardiacă ischemică și boală pulmonară obstructivă cronică concomitentă. QJ Med, 98, 493-497.

Holguin, F., Folch, E., Redd, SC, et al. (2005). Comorbiditatea și mortalitatea în spitalizările legate de BPOC din Statele Unite, 1979 până în 2001. Chest, 128, 2005-2011.

Sidney, S., Sorel, M., Quesenberry, CP, Jr., et al. (2005). BPOC și boli cardiovasculare incidente spitalizări și mortalitate: Kaiser Permanente Medical Care Program. Piept, 128, 2068-2075.

Havranek, EP, Masoudi, FA, Westfall, KA și colab. (2002). Spectrul de insuficiență cardiacă la pacienții în vârstă: rezultate din proiectul național de insuficiență cardiacă. Am Heart J, 143, 412-417.

Le Jemtel, TH, Padeletti, M., & Jelic, S. (2007). Provocări diagnostice și terapeutice la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă și insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 49, 171-180.

O'Connor, CM, Stough, WG, Gallup, DS și colab. (2005). Demografia, caracteristicile clinice și rezultatele pacienților internați pentru insuficiență cardiacă decompensată: observații din registrul IMPACT-HF. J Card Fail, 11, 200-205.

Render, ML, Weinstein, AS și Blaustein, AS (1995). Disfuncția ventriculară stângă la pacienții deteriorați cu boală pulmonară obstructivă cronică. Cufăr, 107, 162-168.

Rutten, FH, Cramer, MJ, Grobbee, DE și colab. (2005). Insuficiență cardiacă nerecunoscută la pacienții vârstnici cu boală pulmonară obstructivă cronică stabilă. Eur Heart J, 26, 1887-1894.

Staszewsky, L., Wong, M., Masson, S., et al. (2007). Markeri clinici, neurohormonali și inflamatori și rolul prognostic general al bolii pulmonare obstructive cronice la pacienții cu

insuficiență cardiacă: date din studiul Val-HeFT cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 13, 797-804.

Sin, DD și Man, SF (2003). De ce pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică prezintă un risc crescut de boli cardiovasculare? Rolul potențial al inflamației sistemice în boala pulmonară obstructivă cronică. Circulație, 107, 1514-1519.

Steele, P., Ellis, JH, Van Dyke, D., și colab. (1975). Fracția de ejecție a ventriculului stâng în boala obstructivă cronică severă a căilor respiratorii. Am J Med, 59, 21-28.

Naeije, R. (2005). Hipertensiunea pulmonară și insuficiența cardiacă dreaptă în boala pulmonară obstructivă cronică. Proc Am Thorac Soc, 2, 20-22.

Anthonisen, NR, Connett, JE, Kiley, JP, și colab. (1994). Efectele intervenției la fumat și a utilizării unui bronhodilatator anticolinergic inhalat asupra ratei de scădere a VEMS. Studiul de sănătate pulmonară. JAMA, 272, 1497-1505.

Anthonisen, NR, Skeans, MA, Wise, RA și colab. (2005). Efectele unei intervenții de renunțare la fumat asupra mortalității la 14,5 ani: un studiu clinic randomizat. Ann Intern Med, 142, 233-239.

Tarpy, SP și Celli, BR (1995). Oxigenoterapia pe termen lung. N Engl J Med, 333, 710-714.

Boers, M., Dijkmans, B., Gabriel, S., et al. (2004). Efectuarea unui impact asupra mortalității în artrita reumatoidă: vizarea comorbidității cardiovasculare. Artrita Rheum, 50, 1734-1739.

Gabriel, SE, Crowson, CS, Kremers, HM, et al. (2003). Supraviețuirea în artrita reumatoidă: o analiză bazată pe populație a tendințelor de peste 40 de ani. Artrita Rheum, 48, 54-58.

Maradit-Kremers, H., Nicola, PJ, Crowson, CS, et al. (2005). Moartea cardiovasculară în artrita reumatoidă: un studiu bazat pe populație. Artrita Rheum, 52, 722-732.

Nicola, PJ, Crowson, CS, Maradit-Kremers, H., et al. (2006). Contribuția insuficienței cardiace congestive și a bolii cardiace ischemice la excesul de mortalitate în artrita reumatoidă. Artrita Rheum, 54, 60-67.

Nicola, PJ, Maradit-Kremers, H., Roger, VL, et al. (2005). Riscul de insuficiență cardiacă congestivă în artrita reumatoidă: un studiu populațional de peste 46 de ani. Artrita Rheum, 52, 412-420.

Aubry, MC, Maradit-Kremers, H., Reinalda, MS, et al. (2007). Diferențele în boala coronariană aterosclerotică între subiecții cu și fără poliartrită reumatoidă. J Rheumatol, 34, 937-942.

Maradit-Kremers, H., Nicola, PJ, Crowson, CS, et al. (2007). Viteza crescută de sedimentare a eritrocitelor semnalează insuficiență cardiacă la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Ann Rheum Dis, 66, 76-80.

Maradit-Kremers, H., Crowson, CS, Nicola, PJ, et al. (2005). Creşterea bolilor coronariene nerecunoscute și decesele subite în artrita reumatoidă: un studiu de cohortă bazat pe populație. Artrita Rheum, 52, 402-411.

Choy, EH și Panayi, GS (2001). Căile citokinelor și inflamația articulațiilor în artrita reumatoidă. N Engl J Med, 344, 907-916.

Mann, DL (2002). Mediatorii inflamatori și inima în deficiență: trecut, prezent și viitorul previzibil. Circ Res, 91, 988-998.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric împotriva factorului de necroză tumorală alfa, la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului privind terapia anti-TNF împotriva insuficienței cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107, 3133-3140.

Mann, DL, McMurray, JJ, Packer, M., și colab. (2004). Terapia cu anticitokine țintită la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultatele evaluării randomizate la nivel mondial cu etanercept (RENEWAL). Circulaţie, 109, 1594-1602.

Gonzalez-Gay, MA, Gonzalez-Juanatey, C., Pineiro, A., et al. (2005). Creşterea proteinei C reactive de grad înalt se corelează cu aterogeneza accelerată la pacienții cu poliartrită reumatoidă. J Rheumatol, 32, 1219-1223.

Sattar, N., McCarey, DW, Capell, H., et al. (2003). Explicarea modului în care inflamația sistemică „de grad înalt" accelerează riscul vascular în artrita reumatoidă. Circulation, 108, 2957-2963.

Listing, J., Strangfeld, A., Kekow, J., et al. (2008). Inhibarea factorului de necroză tumorală alfa promovează sau previne insuficiența cardiacă la pacienții cu poliartrită reumatoidă? Artrita Rheum, 58, 667-677.

Gabriel, SE (2008). Inhibarea factorului de necroză tumorală: o parte a soluției sau o parte a problemei insuficienței cardiace în artrita reumatoidă? Artrita Rheum, 58, 637-640.

Dazzi, H., Kaufmann, K., & Follath, F. (2001). Cardiotoxicitate acută indusă de antracicline la adulţii trataţi pentru leucemie. Analiza aspectelor clinico-patologice ale cardiotoxicităţii acute induse de antracicline documentate la pacienții tratați pentru leucemie acută la Spitalul Universitar din Zurich, Elveția, între 1990 și 1996. Ann Oncol, 12, 963-966.

Doroshow, JH și Davies, KJ (1986). Ciclul redox al antraciclinelor de către mitocondriile cardiace. II. Formarea anionului superoxid, a peroxidului de hidrogen și a radicalului hidroxil. J Biol Chem, 261, 3068-3074.

Myers, CE, McGuire, WP, Liss, RH, et al. (1977). Adriamicina: rolul peroxidării lipidelor în toxicitatea cardiacă și răspunsul tumoral. Science, 197, 165-167.

Pacher, P., Beckman, JS și Liaudet, L. (2007). Oxidul nitric și peroxinitrit în sănătate și boală. Physiol Rev, 87, 315-424.

Pacher, P., Liaudet, L., Bai, P., et al. (2003). Un catalizator puternic de descompunere a peroxinitritului metaloporfirinei protejează împotriva dezvoltării disfuncției cardiace induse de doxorubicină. Circulation, 107, 896-904.

Bai, P., Mabley, JG, Liaudet, L., et al. (2004). Activarea metaloproteinazei matriceale este un eveniment precoce în cardiotoxicitatea indusă de doxorubicină. Oncol Rep, 11, 505-508.

Tokarska-Schlattner, M., Zaugg, M., Zuppinger, C., și colab. (2006). Noi perspective asupra cardiotoxicității induse de doxorubicină: rolul critic al energiei celulare. J Mol Cell Cardiol, 41, 389-405.

Kumar, D., Kirshenbaum, LA, Li, T., și colab. (2001). Apoptoza în cardiomiopatia adriamicină și modularea acesteia de către probucol. Semnal antioxid Redox, 3, 135-145.

Ueno, M., Kakinuma, Y., Yuhki, K., et al. (2006). Doxorubicina induce apoptoza prin activarea caspazei-3 în cardiomiocite cultivate in vitro și ventricule cardiace de șobolan in vivo. J Pharmacol Sci, 101, 151-158.

Wu, S., Ko, YS, Teng, MS, și colab. (2002). Apoptoza cardiomiocitelor și celulelor endoteliale indusă de adriamicină: studii in vitro și in vivo. J Mol Cell Cardiol, 34, 1595-1607.

Lefrak, EA, Pitha, J., Rosenheim, S., și colab. (1973). O analiză clinicopatologică a cardiotoxicității Adriamicinei. Cancer, 32, 302-314.

Sparano, JA, Brown, DL și Wolff, AC (2002). Predicția cardiotoxicității induse de terapia cancerului: rolul troponinelor și al altor markeri. Drug Saf, 25, 301-311.

Dowd, NP, Scully, M., Adderley, SR, et al. (2001). Inhibarea ciclooxigenazei-2 agravează leziunea cardiacă mediată de doxorubicină in vivo. J Clin Invest, 108, 585-590.

Singal, PK și Iliskovic, N. (1998). Cardiomiopatie indusă de doxorubicină. N Engl J Med, 339, 900-905.

Murphy, CA și Dargie, HJ (2007). Tulburări cardiovasculare induse de medicamente. Drug Saf, 30, 783-804.§§

Shapira, J., Gotfried, M., Lishner, M., și colab. (1990). Cardiotoxicitatea redusă a doxorubicei printr-un regim de perfuzie de 6 ore. O evaluare prospectivă randomizată. Cancer, 65, 870-873.

Conklin, KA (2005). Coenzima q10 pentru prevenirea cardiotoxicității induse de antracicline. Integr Cancer Ther, 4, 110-130.

Mukhopadhyay, P., Batkai, S., Rajesh, M., și colab. (2007). Inhibarea farmacologică a receptorului canabinoid CB1 protejează împotriva cardiotoxicității induse de doxorubicină. J Am Coll Cardiol, 50, 528-536.

Slordal, L. și Spigset, O. (2006). Insuficiență cardiacă indusă de medicamente non-cardiace. Drug Saf, 29, 567-586.

Von Hoff, DD, Layard, MW, Basa, P., et al. (1979). Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă indusă de doxorubicină. Ann Intern Med, 91, 710-717.

Saini, J., Rich, MW și Lyss, AP (1987). Reversibilitatea disfuncției ventriculare stângi severe din cauza cardiotoxicității cu doxorubicină. Raportarea a trei cazuri. Ann Intern Med, 106, 814-816.

Hjalmarson, A., & Waagstein, F. (1994). Rolul beta-blocantelor în tratamentul cardiomiopatiei și insuficienței cardiace ischemice. Drugs, 47 (Suppl. 4), 31-39 (discuţie, Drugs 1994;47[Suppl. 4]:39-40).

Shaddy, RE, Olsen, SL, Bristow, MR, și colab. (1995). Eficacitatea și siguranța metoprololului în tratamentul cardiomiopatiei induse de doxorubicină la copii și adolescenți. Am Heart J, 129, 197-199.

Cobleigh, MA, Vogel, CL, Tripathy, D., et al. (1999). Studiu multinațional al eficacității și siguranței anticorpului monoclonal umanizat anti-HER2 la femeile care au cancer de sân metastatic cu supraexprimare a HER2, care a progresat după chimioterapie pentru boala metastatică. J Clin Oncol, 17, 2639-2648.

§§Referința 214 este o revizuire excelentă a formelor specifice de boli cardiovasculare induse de medicamente.

Suter, TM, Cook-Bruns, N. și Barton, C. (2004). Cardiotoxicitatea asociată cu terapia cu trastuzumab (Herceptin) în tratamentul cancerului de sân metastatic. Sân, 13, 173-183.

Perez, EA (2004). Probleme cardiace legate de trastuzumab. Sân, 13, 171-172.

Ewer, MS, Vooletich, MT, Durand, JB, et al. (2005). Reversibilitatea cardiotoxicității legate de trastuzumab: noi perspective bazate pe evoluția clinică și răspunsul la tratamentul medical. J Clin Oncol, 23, 7820-7826.

Guarneri, V., Lenihan, DJ, Valero, V., et al. (2006). Tolerabilitatea cardiacă pe termen lung a trastuzumab în cancerul de sân metastatic: experiența MD Anderson Cancer Center. J Clin Oncol, 24, 4107-4115.

Bleumink, GS, Feenstra, J., Sturkenboom, MC, et al. (2003). Medicamente antiinflamatoare nesteroidiene și insuficiență cardiacă. Droguri, 63, 525-534.

Bombardier, C., Laine, L., Reicin, A., et al. (2000). Comparația toxicității gastrointestinale superioare a rofecoxibului și naproxenului la pacienții cu poliartrită reumatoidă. Grupul de studiu VIGOR. N Engl J Med, 343, 1520-1528, 2 p. după 1528.

Bresalier, RS, Sandler, RS, Quan, H., et al. (2005). Evenimente cardiovasculare asociate cu rofecoxib într-un studiu de chimioprevenție a adenomului colorectal. N Engl J Med, 352, 1092-1102.

Nussmeier, NA, Whelton, AA, Brown, MT, și colab. (2005). Complicații ale inhibitorilor COX-2 parecoxib și valdecoxib după intervenția chirurgicală cardiacă. N Engl J Med, 352, 1081-1091.

Solomon, SD, McMurray, JJ, Pfeffer, MA și colab. (2005). Riscul cardiovascular asociat cu celecoxib într-un studiu clinic pentru prevenirea adenomului colorectal. N Engl J Med, 352, 1071-1080.

Pope, JE, Anderson, JJ și Felson, DT (1993). O meta-analiză a efectelor medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene asupra tensiunii arteriale. Arch Intern Med, 153, 477-484.

Fosslien, E. (2005). Complicațiile cardiovasculare ale medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene. Ann Clin Lab Sci, 35, 347-385.

Krotz, F., Schiele, TM, Klauss, V., et al. (2005). Inhibitori selectivi ai COX-2 și risc de infarct miocardic. J Vasc Res, 42, 312-324.

Kahn, SE, Haffner, SM, Heise, MA, et al. (2006). Durabilitatea glicemică a monoterapiei cu rosiglitazonă, metformină sau gliburidă. N Engl J Med, 355, 2427-2443.

Efectul controlului intensiv al glicemiei cu metformină asupra complicațiilor la pacienții supraponderali cu diabet zaharat de tip 2 (UKPDS 34). Grupul de studiu prospectiv al diabetului din Marea Britanie (UKPDS). (1998). Lancet, 352, 854-865.

Stettler, C., Allemann, S., Juni, P., et al. (2006). Controlul glicemic și boala macrovasculară în diabetul zaharat de tipuri 1 și 2: meta-analiză a studiilor randomizate. Am Heart J, 152, 27-38.

Dormandy, JA, Charbonnel, B., Eckland, DJ și colab. (2005). Prevenirea secundară a evenimentelor macrovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 în Studiul PROactiv (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): un studiu controlat randomizat. Lancet, 366, 1279-1289.

Haffner, SM, Greenberg, AS, Weston, WM și colab. (2002). Efectul tratamentului cu rosiglitazonă asupra markerilor netradiționali ai bolilor cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Circulation, 106, 679-684.

Lincoff, AM, Wolski, K., Nicholls, SJ, et al. (2007). Pioglitazona și riscul de evenimente cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: o meta-analiză a studiilor randomizate. JAMA, 298, 1180-1188.

Mazzone, T., Meyer, PM, Feinstein, SB, et al. (2006). Efectul pioglitazonei în comparație cu glimepirida asupra grosimii carotidei intima-media în diabetul de tip 2: un studiu randomizat. JAMA, 296, 2572-2581.

Berlie, HD, Kalus, JS și Jaber, LA (2007). Tiazolidinedione și riscul de edem: o meta-analiză. Diabetes Res Clin Pract, 76, 279-289.

Lago, RM, Singh, PP și Nesto, RW (2007). Insuficiența cardiacă congestivă și decesul cardiovascular la pacienții cu prediabet și diabet de tip 2 cărora li se administrează tiazolidindione: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate. Lancet, 370, 1129-1136.

Singh, S., Loke, YK și Furberg, CD (2007). Riscul pe termen lung de evenimente cardiovasculare cu rosiglitazonă: o meta-analiză. JAMA, 298, 1189-1195.

Singh, S., Loke, YK și Furberg, CD (2007). Tiazolidinedione și insuficiență cardiacă: o teleo-analiză. Diabetes Care, 30, 2148-2153.

Modificări ale etichetei de siguranță aprobate de Centrul FDA pentru Evaluare și Cercetare a Medicamentului (CDER). 14 august (2007). Washington, DC: Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente.

Nissen, SE și Wolski, K. (2007). Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic și deces din cauze cardiovasculare. N Engl J Med, 356, 2457-2471.

Ghuran, A., & Nolan, J. (2000). Abuzul de droguri recreaționale: probleme pentru cardiolog. Heart, 83, 627-633.

Abramson, JL, Williams, SA, Krumholz, HM, et al. (2001). Consum moderat de alcool și risc de insuficiență cardiacă în rândul persoanelor în vârstă. JAMA, 285, 1971-1977.

Walsh, CR, Larson, MG, Evans, JC, et al. (2002). Consumul de alcool și riscul de insuficiență cardiacă congestivă în studiul Framingham Heart Study. Ann Intern Med, 136, 181-191

CAPITOLUL 42

Terapia medicală pentru insuficiența cardiacă sistolică a evoluat semnificativ începând cu anii 1980. Studiile clinice mari randomizate și controlate cu placebo au identificat familii de agenți și dispozitive farmacologice care pot îmbunătăți supraviețuirea și pot scădea frecvența spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă în rândul pacienților la care este diagnosticată disfuncția sistolică. Pe măsură ce fiecare studiu nou a îndeplinit cerințele

stricte ale evaluării inter pares și noii agenți au fost adăugați la farmacopee, managementul clinic al pacienților a devenit complex, deoarece noi medicamente au fost adăugate la regimul standard, mai degrabă decât să înlocuiască agenți mai vechi. Pentru un pacient afro-american cu cardiomiopatie ischemică și insuficiență cardiacă de clasa III, ghidurile pentru insuficiența cardiacă recomandă tratamentul cu un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), un p-blocant, un antagonist al receptorilor de aldosteron, dinitrat de izosorbid, hidralazină, aspirină și o statină. Toate aceste șapte terapii sunt recomandate deoarece au îmbunătățit supraviețuirea în cohorte similare cu insuficiență cardiacă sistolice.

O constatare comună în toate studiile clinice a fost că fiecare agent nou dezvoltat pentru tratamentul insuficienței cardiace îmbunătățește rezultatele la unii, dar nu la toți pacienții cu insuficiență cardiacă. Încercările de a identifica ce pacienți vor răspunde la un anumit medicament sau dispozitiv (sau care pacienți ar putea avea un răspuns advers la un medicament sau dispozitiv) s-au concentrat inițial pe evaluarea dacă analiza subgrupului de identificatori fenotipici predefiniti - de exemplu, vârsta, sexul, fracția de ejecție sau cauza insuficienței cardiace - ar putea permite această predicție. Aceste eforturi s-au dovedit a fi inutile. Cu toate acestea, analiza timpurie a subgrupurilor a unor studii mari randomizate și multinaționale a sugerat că genotipul unui individ ar putea fi utilizat pentru a prezice răspunsul la medicamente. De exemplu, mai multe studii au demonstrat diferențe marcate în răspunsul la medicamente în rândul pacienților de pe diferite continente, iar un alt studiu a sugerat că pacienții care s-au autoidentificat drept afro-americani ar fi putut avea un răspuns diferit la terapia medicamentoasă față de pacienții care s-au autoidentificat ca fiind non-afro-americani. Astfel, anchetatorii au inceput sa evalueze daca genotipul unui individ ar putea fi folosit pentru a prezice raspunsul la medicamente; această zonă de investigație în evoluție este denumită „farmacogenetică” sau „farmacogenomică.” Prin identificarea factorilor genomici care predică eficacitatea medicamentului, acest nou domeniu de știință oferă oportunitatea de a „personaliza” îngrijirea unui pacient individual, de a reduce riscul unui răspuns advers la un agent inutil și de a reduce costurile generale de îngrijire a sănătății.

Studiile de farmacogenomică s-au concentrat inițial pe variante genetice în gene individuale care codificau ținte de medicamente, inclusiv receptori, enzime și căi de semnalizare care reglementează acțiunea agenților specifici despre care se știa că modifică procesele patobiologice ale insuficienței cardiace. De exemplu, variantele au fost identificate în gena ACE (vezi capitolul 9). Mutația genei ACE a dus la transcrierea unei proteine cu activitate enzimatică îmbunătățită, care a cauzat creșteri ale nivelurilor de angiotensină II, un neurohormon cunoscut că contribuie la remodelarea dezadaptativă care caracterizează progresia insuficienței cardiace. În mod similar, au fost identificate și variante în receptorii p-adrenergici, o familie de receptori care leagă liganzii neurohormonali epinefrina și norepinefrina cu activarea în aval a cascadei de semnalizare a neurohormonului (vezi Capitolul 10). Aceste variante au dus la transcrierea unui receptor adrenergic ale cărui caracteristici fiziologice diferă de cele ale receptorilor care au fost transcriși din gena de tip sălbatic. În unele cazuri, varianta genetică a crescut cuplarea ligand-receptor

investigator pentru a identifica genele specifice care participă la răspunsul individului la un medicament sau dispozitiv. Cu toate acestea, aceste două tipuri de identificare nu se exclud reciproc și, atunci când sunt utilizate împreună, vor ajuta la creșterea înțelegerii rolului geneticii în prezicerea modului în care funcționează medicamentele la pacienții individuali.

Acest capitol trece în revistă principalele polimorfisme genomice care afectează patogeneza insuficienței cardiace și a terapiei și explorează modul în care progresele în GWAS-uri pot accelera avansul către obiectivul actual al terapiei genomice „personalizate" pentru tratamentul insuficienței cardiace.

CALEA RENINA-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON: TERAPEUTICĂ ȘI GENOMICA

Majoritatea terapiilor medicale pentru insuficiența cardiacă care îmbunătățesc supraviețuirea inhibă calea sistemică renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) (Figura 42-1) (vezi capitolul 45). Leziunile miocardice și funcția cardiacă diminuată duc la activarea simpatică și la eliberarea proteazei reninei, care inițiază calea. P-blocantele, inhibitorii ECA, antagoniștii receptorilor de angiotensină și antagoniștii receptorilor de aldosteron inhibă toți pașii din calea RAAS. Polimorfismele genomice funcționale par să influențeze terapia care vizează calea RAAS, incluzând varianta receptorului p1 389 Gly/Arg, polimorfismul de deleție/inserție alelic ACE (D/I), polimorfismul promotor al aldosteron sintetazei și subunitatea p3 a proteinei G (GNB3) 894T haplo42-1 (T haplo42-1). O revizuire a naturii funcționale a acestor polimorfisme, a efectului lor asupra patogenezei insuficienței cardiace și a efectelor lor asupra terapiei demonstrează utilitatea potențială a analizei farmacogenetice.

POLIMORFISMUL DE ȘTERGERE/INSERȚIE A ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

Polimorfismul bialelic cu ștergere/inserție ACE (D/I) al intronului 161-2 este polimorfismul cel mai amplu studiat în bolile cardiovasculare, iar implicațiile sale potențiale pentru progresia insuficienței cardiace au fost recunoscute de mult timp.3 Alela D a fost legată de creșterea activității ACE și de niveluri mai ridicate ale mediatorului peptidic angiotensină II, inclusiv hipertensiune clinică multiplă și hipertensiune cardiacă II în situații clinice multiple. status.4-7 Având în vedere importanța ACE în patogeneza insuficienței cardiace, s-a prezis că alela ACE D ar fi asociată cu progresia accelerată a bolii și va acționa ca un modificator al bolii. Într-adevăr, acest lucru a fost demonstrat în multiple investigații ale insuficienței cardiace.3-8-9

Farmacogenetica alelei ACE D: blocanți Ş și inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Influența adversă a alelei ACE D asupra supraviețuirii cu insuficiență cardiacă este prezisă din creșterea activității ACE, care este asociată cu deleția. Ca rezultat, terapiile care vizează și limitează în mod direct activarea angiotensinei ar putea avea un efect mai mare la subiecții cu alela ACE D. Într-adevăr, efectul atât al p-blocantelor10, cât și al inhibitorilor

ACE11 este cel mai mare la pacienții cu insuficiență cardiacă care au genotipul homozigot ACE DD. Acest lucru a fost demonstrat în studiul de evaluare a riscului genetic al evenimentelor cardiace (GRACE), o investigație prospectivă a farmacogeneticii și a rezultatelor clinice în insuficiența cardiacă sistolică, realizat la Universitatea din Pittsburgh. Efectul alelei ACE D asupra supraviețuirii a fost evident exclusiv la subiecții netratați cu p-blocante10,11 (Figura 42-2). Aceasta farmacogenetică

interacțiunea p-blocantelor și alela ACE D este mediată prin receptorul p112 și probabil reflectă suprimarea eliberării de renina de către antagoniștii receptorilor p.

Deși efectul alelei ACE D a fost cel mai evident pentru subiecții care nu luau p-blocante, acesta ar putea fi totuși eliminat în acest subgrup prin tratamentul cu inhibitori ai ECA în doze mari11 (Figura 42-3). Riscul genetic de progresie accelerată a insuficienței cardiace conferit de moștenirea alelei ACE D poate fi, prin urmare, eliminat eficient prin farmacoterapii concepute pentru a limita efectele activității ACE: inhibitori ACE și antagoniști ai receptorilor p. Potențialul de „direcționare farmacogenetică" cu acest singur locus este evident atunci când efectele acestor două terapii sunt investigate în subseturile de genotip ACE. Efectul terapiei constând atât din inhibitor ECA cât și din p-blocant este prezis în funcție de genotipul ECA; efectele sunt cele mai puternice la pacienții cu genotipul ACE DD, intermediare la pacienții cu genotipul heterozigot ACE DI și minime la pacienții cu genotipul homozigot ACE II (Figura 42-4).

Influența adversă a alelei ACE D asupra progresiei insuficienței cardiace și asupra supraviețuirii a fost demonstrată în mod constant. Într-o examinare a peste 3000 de subiecți cu hipertensiune arterială, cercetătorii au descoperit rate de supraviețuire mai scăzute în rândul subiecților cu genotipul ACE DD.13 Rezultatele investigației subiecților după infarct miocardic au sugerat că alela D este, de asemenea, asociată cu remodelarea ventriculară stângă crescută.14 Mecanismul rămâne legat de activarea angiotensinei, în cazul insuficienței cardiace avansate, în cazul în care alela D este asociată cu insuficiență cardiacă avansată la subiect. nivelurile de ACE, angiotensină II și aldosteron.15 Nu este surprinzător că genotipul ACE D/I pare să fie, de asemenea, predictiv al evoluției în timp a răspunsului tensiunii arteriale la inhibitorii ECA, dar nu și la antihipertensive.16

Variabilitatea genetică în calea ACE nu se limitează la polimorfismele ACE D/I, iar polimorfismele RAAS suplimentare influențează, de asemenea, răspunsul tensiunii arteriale la inhibitorii ACE. Într-un studiu pe mai mult de 1400 de pacienți hipertensivi, efectele terapiei cu inhibitori ai ECA asupra tensiunii arteriale au fost legate de variația poligenetică atât a genelor angiotensinogenului, cât și a receptorului angiotensinogenului II.17 Într-un al doilea studiu pe 450 de pacienți cu insuficiență cardiacă, haplotipurile genei angiotensinogenului au fost asociate cu rezultate mai slabe.

Polimorfisme ale receptorilor P și antagoniști ai receptorilor P

Eficacitatea terapeutică a p-blocantelor în insuficiența cardiacă reflectă nu numai inhibarea eliberării reninei, ci și efectul direct al antagonistului receptorului asupra receptorilor p1 și

p2 miocardici (vezi capitolul 10). Două polimorfisme ale receptorilor p1 și trei p2 influențează funcția receptorului sau reglarea în jos in vitro. Interacţiunile farmacogenetice ale acestor polimorfisme cu agoniştii şi antagoniştii receptorilor p au fost investigate la subiecţii cu astm şi hipertensiune arterială. Variantele de receptor p1 au fost explorate cel mai pe larg la subiecții cu insuficiență cardiacă.19-22 Polimorfismul Gly389Arg este localizat în regiunea intracelulară a receptorului. Alela Arg389 este mai sensibilă la stimularea agonistă și este alela dominantă. În substudiul genetic al Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) al bucindololului în insuficiența cardiacă, subiecții cu genotipul Arg389Arg (aproximativ jumătate din grupul de studiu) au avut un beneficiu mult mai mare de la p-blocare decât subiecții heterozigoți sau homozigoți pentru Gly389, care răspundea mai puțin la tratamentul cu alela B EST,23. bucindololul a fost mult mai puțin eficient la pacienții afro-americani și s-a emis ipoteza că acest lucru ar putea reflecta o frecvență mai mică a alelei Arg389 în rândul afro-americanilor.24

Constatarea că subiecții homozigoți pentru varianta mai activă a receptorului p1 beneficiază mai mult de antagonistul p bucindolol se conformează unei ipoteze atractive; totuși, încercările de a reproduce această descoperire cu metoprolol și carvedilol nu au avut succes.25 Pentru subiecţii desemnaţi aleatoriu să primească fie succinat de metoprolol, fie placebo în cadrul studiului randomizat de intervenţie Metoprolol CR/XL în insuficienţa cardiacă congestivă (MERIT-HF), un substudiu genetic nu a demonstrat nici un efect al alelei Arg2 sau asupra efectelor insuficienței cardiace asupra acestor rezultate ale insuficienței cardiace. reflectă diferențele în sensibilitățile receptorilor celor doi agenți, precum și proprietățile agoniste parțiale ale bucindololului. În plus, relevant este faptul că, spre deosebire de BEST, substudiul genetic MERIT-HF a fost finalizat într-o cohortă europeană mai omogenă. Într-o cohortă mare prospectivă de peste 2000 de subiecți, efectul alelei Gly389 asupra terapiei p-blocante a fost modificat de moștenirea genotipului Gln41Gln al kinazei receptorului proteinei G (GRK5), un mediator în aval al semnalizării adrenergice.27

Dovezi suplimentare pentru influența genotipului p-receptorului asupra terapiei cu p-blocante au fost obținute în studiile de remodelare a ventriculului stâng. Un studiu al terapiei cu carvedilol în cardiomiopatia nonischemică a demonstrat o creștere marcată a fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) la subiecții cu îmbunătățiri de 19 unități de fracție de ejecție (FE) la subiecții cu Arg389Arg, 9 unități EF la subiecții cu Gly389Gly și 6 unități EF la subiecții cu Gly389G. Aceste rezultate au fost în concordanță cu efectul de supraviețuire observat în studiul BEST.28 Meta-analiza a trei studii suplimentare a demonstrat îmbunătățiri ale FEVS, care au fost cu 5 unități FE mai mari la subiecții cu Arg389Arg decât la subiecții cu Gly389Arg sau Gly389Gly.29

Deși polimorfismul Arg389Gly este cel mai amplu studiat, investigațiile clinice sugerează că polimorfismul Ser49Gly influențează și rezultatele în insuficiența cardiacă.30 Acest polimorfism este o variantă care alterează funcția proteinei secundară unei modificări a secvenței de aminoacizi a regiunii extracelulare. Receptorii cu alela mai puțin obișnuită, Gly49, au o rată crescută de reglare descendentă a receptorului in vitro ca răspuns la stimularea agonistului,31 iar receptorul Gly49 este legat mai mult de un răspuns

îmbunătățit la terapia p-blocante.32 Conform investigațiilor în hipertensiune arterială, analiza haplotipului, care încorporează date din ambele polimorfisme, prezice cel mai bine efectul polimorfismului extracelular și în extracelular. regiunea receptorilor p2-adrenergici (Gly16Arg și Gln27Gly) și influențează, de asemenea, reglarea în jos a receptorilor in vitro. Un raport a sugerat că subiecții cu insuficiență cardiacă care sunt homozigoți pentru haplotipul Arg16Gln27 au un risc crescut de deces sau transplant.34 Un studiu separat al remodelării ventriculare stângi nu a evidențiat nicio influență a polimorfismelor receptorului p2 asupra dimensiunii ventriculului stâng și asupra fracției de ejecție. consecvent la subiecții cu insuficiență cardiacă și există mai puține dovezi ale influenței lor asupra eficacității p-blocadei.

Deleția receptorului a2c-adrenergic

Este din ce în ce mai recunoscut faptul că majoritatea, dacă nu toate influențele farmacogenetice asupra terapiilor specifice (de exemplu, p-blocante în insuficiența cardiacă) sunt poligenice și implică loci multipli. Variațiile receptorilor a-adrenergici sunt modificatori genomici importanți și par să influențeze efectul variantelor p-receptorului. Receptorul a2c are o alela comună de deleție, din care lipsesc patru aminoacizi,36 care limitează recaptarea catecolaminelor de către celula presinaptică37-38 și mărește

efectul stimulării agoniste a receptorului Arg389. Moștenirea Arg389 și a2c crește riscul de insuficiență cardiacă la afro-americani.39 Această interacțiune sinergică nu se limitează la afro-americanii cu insuficiență cardiacă, iar o analiză mai amplă a rezultatelor clinice în insuficiența cardiacă a determinat că co-moștenirea variantelor [31-receptor și a2c-receptor a crescut riscul de deces sau nevoia de insuficiență cardiacă. sinergic în determinarea efectului terapiei p-blocante. Într-un studiu al efectului metoprololului asupra FEVS, moștenirea deleției a2c și a genotipului Arg389Arg a fost predictivă pentru cel mai mare efect terapeutic al blocajului p.41 O analiză similară de la BEST42 a sugerat că modelele predictive ale răspunsului p-blocant trebuie să încorporeze ambii loci.

alela cu deleție enzimatică (ACE) (D) și doza de inhibitor al ECA într-o cohortă a studiului de evaluare a riscului genetic al evenimentelor cardiace (GRACE). A, Supraviețuirea fără transplant a subiecților cu insuficiență cardiacă sistolică care au fost tratați cu inhibitori ai ECA în doză mică și fără p-blocante (n = 1 30). Alela ACE D a fost asociată cu un rezultat semnificativ slab (P = 0,005). B, Supraviețuirea fără transplant a subiecților tratați cu inhibitori ai ECA în doze mari și fără p-blocante (n = 11 7). Efectul alelei ACE D a fost diminuat (P = 0,47). (Din McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Interacțiuni farmacogenetice dintre terapia cu inhibitori ai ECA și polimorfismul de deleție al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 2004;44:201 9-2026.) la utilizarea de riscuri genetice a cardului de risc (GRACE) analizează evenimentul de utilizare a blocantelor genetice. studiu: Date din cohorta generală și compararea genotipurilor de deleție/inserție (D/I) ale enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) (DD, DI și II). (Adaptat de la McNamara DM, Holubkov R, Postava L, et al. Interacțiuni

farmacogenetice dintre terapia cu inhibitori ai ECA și polimorfismul de deleție al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol 2004;44:2019-2026, Tabelul 4.)

Aldosteron sintaza

Antagoniștii receptorilor de aldosteron îmbunătățesc supraviețuirea în insuficiența cardiacă avansată43 și după infarctul miocardic44, iar activarea aldosteronului este ținta cea mai recent recunoscută a inhibării neurohormonale în insuficiența cardiacă. Polimorfismul promotorului (C-344T) al genei aldosteron sintetazei

(CYP11B2) este situat într-o regiune de legare a steroizilor și pare să afecteze transcripția genei. A fost investigat pe larg în bolile cardiovasculare. Alela -344C este legată de riscul de hipertensiune arterială, activitate mai mare a aldosteron-sintazei45 și remodelare dezadaptativă a ventriculului stâng mai mare.46 Efectul alelei -344C a fost evaluat în substudiul genetic al African American Heart Failure Trial (AHeFT), în care cercetătorii au investigat adăugarea unei combinații de doză fixă de insuficiență cardiacă și insuficiență cardiacă standard (IH) hidrazină de fond. Acest substudiu, Genetic Risk Assessment of Heart Failure in African Americans (GRAHF), a fost inițiat pentru a evalua capacitatea polimorfismelor genomice identificate în majoritatea cohortelor albe de a prezice rezultatele la afro-americani cu insuficiență cardiacă sistolică și pentru a determina baza genomică a diferențelor rasiale în eficacitatea terapeutică a inhibitorilor I/H și a eficacității ACE. În GRAHF, a fost evaluat polimorfismul promotorului aldosteron sintetazei, iar alela -344C s-a dovedit a fi asociată cu o supraviețuire semnificativ mai slabă fără evenimente în timpul urmăririi48 (Figura 42-5). Efectul advers al alelei -344C în riscul de evenimente a fost evident atât pentru deces (P = 0,001), cât și pentru spitalizare pentru insuficiență cardiacă (P = 0,013), în măsura în care majoritatea evenimentelor au avut loc la subiecții cu genotipul -344CC (Figura 42-6).

Alela -344C a fost, de asemenea, legată de remodelarea ventriculară stângă; cu toate acestea, efectul său a fost diminuat prin tratamentul cu I/H. O asociere a alelei -344C cu LVEF mai scăzută la 6 luni a fost evidentă la subiecții repartizați aleatoriu pentru a primi placebo, dar nu este evidentă la pacienții tratați cu I/H (Figura 42-7). Efectul terapiei I/H asupra remodelării pentru genotipul -344 CC a reflectat efectul terapiei convenționale cu inhibitori ACE și p-blocante într-o cohortă separată de afro-americani cu insuficiență cardiacă, în care îmbunătățirile la 1 an ale dimensiunii sistolice ventriculare stângi au fost mai mari la subiecții cu genotipul -344CC.49 Nu toate studiile demonstrează o terapie mai mare; un studiu randomizat pe 500 de subiecți hipertensivi a demonstrat efectul diminuat al inhibitorilor ECA asupra tensiunii arteriale la subiecții cu genotipul -344CC.50 În mod surprinzător, rezultatele studiului AHeFT sugerează că tratamentul cu spironolactonă, antagonist al receptorului de aldosteron, nu a diminuat efectul advers al remodelării alelei C pe ventricul stâng.47

RASA, GENOMICA ȘI TERAPIA INSUFICIEnței cardiace

Eficacitatea terapiilor medicale, cum ar fi inhibitorii ECA și I/H diferă între pacienții albi și afro-americani cu insuficiență cardiacă. Primul studiu cooperativ Vasodilatator-Heart Failure Trial (V-HeFT I) al administrației veteranilor a demonstrat că I/H a îmbunătățit supraviețuirea la subiecții cu insuficiență cardiacă51; totuşi, acest beneficiu a fost evident la pacienţii afro-americani şi mai puţin evident la pacienţii albi.52 În al doilea studiu V-HeFT (V-HeFT II), inhibitorul ECA enalapril a dat rezultate superioare celor ale I/H53; cu toate acestea, superioritatea inhibitorilor ECA a fost în primul rând la subiecții albi și nu a fost evidentă în rândul pacienților afro-americani cu insuficiență cardiacă.52 Observarea efectului crescut al I/H în cohortele afro-americane a condus la designul studiului A-HeFT, iar acest studiu de referință a evaluat eficacitatea combinației fixe I/H în special în cazul auto-desemnat de afro-americani pentru beneficiile IH. prima dată a condus la aprobarea de către Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a unei terapii pentru insuficiență cardiacă într-un anumit subgrup rasial (vezi capitolul 49). Rasa este probabil un surogat slab pentru diferențele de fond genomic54, iar investigațiile s-au concentrat din ce în ce mai mult pe variantele genetice care pot sta la baza diferențelor rasiale în eficacitatea terapeutică.

Polimorfismele comune ale genelor care controlează tonusul vascular au fost investigate pentru rolul lor în dezvoltare

de hipertensiune arterială esenţială. Hipertensiunea arterială este mult mai răspândită la afro-americani și diferențe rasiale semnificative în prevalența variantelor genomice sunt evidente pentru sintetaza de oxid nitric endotelial (NOS3; cunoscută și sub numele de eNOS), sintaza aldosteronului și receptorii adrenergici a și p. Pe lângă rolul lor în hipertensiune arterială, acești loci genetici joacă și un rol central în patogeneza insuficienței cardiace și în terapie.

Substudiul genetic al AHeFT a fost conceput pentru a determina dacă alelele genetice ar fi predictive pentru beneficiul tratamentului cu I/H. Deoarece prevalența mai multor polimorfisme ale NOS3 - sursa primară de producție vasculară de oxid nitric55 - diferă semnificativ între cohortele afro-americane și albe,50-57 acest locus a apărut ca un candidat principal pentru un modificator genetic al eficacității terapeutice. Există un polimorfism în exonul 7 al NOS3, care are ca rezultat înlocuirea acidului glutamic (Glu) cu acid aspartic (Asp) la codonul 298. Varianta Asp298 este un factor de risc raportat pentru hipertensiune arterială, boli coronariene59 și rate scăzute de supraviețuire cu insuficiență cardiacă. În ceea ce privește obiectivul principal în A-HeFT (un scor compus de supraviețuire,

spitalizare pentru insuficiență cardiacă și calitatea vieții), subiecții din GRAHF care aveau genotipul Glu-298Glu au beneficiat semnificativ de terapie, în timp ce subiecții cu varianta Asp298 nu au beneficiat01 (Figura 42-8). Sunt necesare investigații suplimentare pentru a determina dacă genotipul NOS3 poate viza în mod eficient terapia donatorului de oxid nitric.

Există o prevalență mult mai mare a cardiomiopatiei hipertensive (și o prevalență mai scăzută a bolii coronariene) în rândul populațiilor afro-americane cu insuficiență cardiacă decât este evidentă în cohortele albe similare. Semnalizarea adrenergică este influențată de variante genetice funcționale, inclusiv deleția a2c și polimorfismul C825T al GNB3. Polimorfismul C825T este silențios din punct de vedere funcțional; cu toate acestea, alela T este legată de o variantă de splicing, care are ca rezultat pierderea a 41 de aminoacizi. Subunitatea inhibitoare GNB3 trunchiată crește semnalizarea a-adrenergică, este asociată cu un risc mai mare de hipertensiune arterială și este mult mai răspândită în rândul afro-americanii decât în rândul pacienților albi.02 Tonul a-adrenergic crescut poate sta la baza prevalenței ridicate a hipertensiunii cu renină scăzută la afro-americani. receptorul p-adrenergic (p1AR; Arg389),23 NOS3,00 și aldosteron sintetaza48 — diferă, de asemenea, între cohortele albe și afro-americane. Dacă aceste diferențe genetice au ca rezultat diferențe în eficacitatea inhibitorilor ECA sau I/H rămâne de stabilit.

STUDII DE ASOCIAȚIE PENTRU LAGĂ GENOM

Studiile farmacogenetice până în prezent s-au concentrat în principal pe evaluarea interacțiunii unui singur locus genic cu eficacitatea unui anumit medicament. În plus, majoritatea studiilor s-au direcționat asupra genelor despre care se știe că joacă roluri critice în tratamentul insuficienței cardiace: de exemplu, ACE și receptorul p1. Progresele tehnologice au făcut cartografierea la scară largă a genomului uman mai eficientă și mai accesibilă, iar conștientizarea faptului că majoritatea ADN-ului uman este „moștenit" în blocuri mari sau haplotipuri a condus la dezvoltarea de hărți genomice de înaltă densitate.04 Acest lucru a facilitat GWAS-urile, în care frecvența variantelor sau markerilor de-a lungul întregului genom este comparată cu asocierile mari investigate și diverși. constatări într-un grup mare de control. Această tehnologie a fost aplicată bolilor poligenice complexe comune, cum ar fi boala coronariană, hiperlipidemia00 și diabetul zaharat07 și a obținut informații noi și extinse despre genele care contribuie la aceste tulburări complexe. Deși nu sunt încă aplicate în farmacogenomica insuficienței cardiace, GWAS-urile au potențialul de a determina loci genomici care vor „conduce" orice model predictiv al eficacității medicamentului. Analiza bioinformatică, care încorporează mai multe drivere genomice pentru orice paradigmă clinică specifică (de exemplu, efectul I/H în insuficiența cardiacă), va fi utilizată pentru a converti informațiile genomice într-un instrument clinic util pentru direcționarea eficientă a terapiei.

DIRECȚII VITORIALE

Variația genetică a mediatorilor cheie ai insuficienței cardiace modifică efectul terapiei care acționează pe anumite căi. Pacienții care sunt predispuși genetic la o mai mare activare a

renină-angiotensinei prin prezența alelei de deleție a ACE obțin beneficii mai mari de pe urma terapiilor (p-blocante și inhibitori ai ECA în doze mari) concepute pentru a reduce acest răspuns. În plus, pacienții cu varianta 389Arg a receptorului p1 mai activ par să obțină mai multe beneficii clinice atunci când acel receptor este blocat decât subiecții cu varianta 389Gly mai puțin activă. Există diferențe genetice semnificative în calea oxidului nitric între pacienții albi și afro-americani cu insuficiență cardiacă, iar aceste diferențe pot sta la baza răspunsului aparent îmbunătățit la afro-americani la tratamentul cu I/H. Toate aceste exemple demonstrează puterea potențială a farmacogenomicei de a viza tratamentele și de a transforma terapia insuficienței cardiace.

632 În ciuda acestor constatări în studiile cu o singură genă încă din anii 1990, dezacordul între analiza farmacogenetică din studiile clinice I precum BEST și MERIT-HF și lipsa studiilor prospective de validare au împiedicat farmacogenomica să joace un rol în îngrijirea clinică prin facilitarea terapiei specifice pacientului pentru insuficiența cardiacă. Replicarea rezultatelor CH 42 ale studiilor publicate a fost dificilă, deoarece unele studii au fost pur și simplu prea mici pentru a obține semnificație statistică. Rezultatele studiilor farmacogenomice care evaluează relevanța unei singure variante genetice pot să nu fie corelate cu rezultatele care ar fi de așteptat pe baza proprietăților fiziologice și biochimice ale proteinei mutante, deoarece multe răspunsuri sunt poligenice. Astfel, evaluările farmacogenetice trebuie să treacă dincolo de analiza polimorfismului cu o singură nucleotidă pentru a deveni instrumente eficiente în medicina clinică.

Ca urmare a dezvoltării unei noi tehnologii robuste și a automatizării, faza investigației farmacogenomice referitoare la loci țintiți cu o singură genă va evolua spre analiza poligenică. Acest lucru va permite mai mulți factori genomici să fie evaluați pentru fiecare fenotip clinic și fiecare strategie terapeutică. Cu toate acestea, agențiile federale de reglementare trebuie să se asigure că analiza farmacogenomică este inclusă în evaluarea de rutină a noilor agenți farmacologici. Cu aceste noi informații, se speră că analiza genomică va deveni în curând parte a evaluării de rutină de laborator și va permite medicilor să individualizeze farmacoterapia și să optimizeze rezultatele pentru fiecare pacient cu insuficiență cardiacă. Acest lucru va reduce costul asistenței medicale și, în același timp, va permite pacienților să evite potențialele efecte secundare ale medicamentelor inutile.

REFERINȚE

Rigat, B., Hubert, C., Alhenc-Gelas, F., et al. (1990). Un polimorfism de inserție/deleție în gena enzimei de conversie a angiotensinei I care reprezintă jumătate din variația nivelurilor enzimelor serice. J Clin Invest, 86, 1343-1346.

Rigat, B., Hubert, C., Corvol, P., et al. (1992). Detectarea PCR a polimorfismului de inserție/deleție a genei enzimei de conversie a angiotensinei umane (DCP) (dipeptidil carboxipeptidaza 1). Nucleic Acids Res, 20, 1433.

Raynolds, MV, Bristow, MR, Bush, EW și colab. (1993). Genotipul DD al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă ischemică sau idiopatică. Lancet, 342, 1073-1075.

Tiret, L., Rigat, B., Visvikis, S., et al. (1992). Dovezi, din analiza combinată de segregare și legare, că o variantă a genei enzimei de conversie a angiotensinei I (ACE) controlează nivelurile plasmatice ale ACE. Am J Hum Genet, 51, 197-205.

Danser, AH, Derkx, FH, Hense, HW, și colab. (1998). Polimorfismele angiotensinogenului (M235T) și ale enzimei de conversie a angiotensinei (I/D) în asociere cu nivelurile plasmatice de renină și prorenină. J Hypertens, 16, 1879-1883.

Cambien, F., Poirier, O., Lecerf, L., et al. (1992). Polimorfismul de deleție în gena enzimei de conversie a angiotensinei este un factor de risc puternic pentru infarctul miocardic. Nature, 359, 641-644.

Ihnken, R., Verho, K., Gross, M., et al. (1996). Polimorfismul de deleție al genei enzimei de conversie a angiotensinei I este asociat cu creșterea activității enzimei de conversie a angiotensinei plasmatice, dar nu cu risc crescut de infarct miocardic și boală coronariană. Ann Intern Med, 125, 19-25.

Andersson, B., & Sylven, C. (1996). Genotipul DD al genei enzimei de conversie a angiotensinei este asociat cu o mortalitate crescută în insuficiența cardiacă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 28, 162-167.

Palmer, BR, Pilbrow, AP, Yandle, TG și colab. (2003). Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei interacționează cu fracția de ejecție a ventriculului stâng și cu nivelurile de peptide natriuretice ale creierului pentru a prezice mortalitatea după infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol, 41, 729-736.

McNamara, DM, Holubkov, R., Janosko, K., și colab. (2001). Interacțiuni farmacogenetice dintre terapia beta-blocante și polimorfismul de deleție al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 103, 1644-1648.

McNamara, DM, Holubkov, R., Postava, L., et al. (2004). Interacțiuni farmacogenetice dintre terapia cu inhibitori ai ECA și polimorfismul de deleție al enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 44, 2019-2026.

Ishizawar, D., Janosko, KM, Teuteberg, JJ, et al. (2008). Receptorul (-adrenergic mediază interacțiunea farmacogenică a alelei ACE D și (-blocante. Clin Transl Sci, 1(2), 151-154).

Bleumink, GS, Schut, AFC, Sturkenboom, MCJM și colab. (2005). Mortalitatea la pacienții cu hipertensiune arterială tratați cu enzima de conversie a angiotensinei-1 (ECA) este influențată de polimorfismul de inserție/deleție a ACE. Pharmacogenet Genomics, 15, 75-81.

Ulgen, MS, Ozturk, O., Alan, S., şi colab. (2007). Relația dintre polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei (inserție/deleție) și remodelarea ventriculului stâng în infarctul miocardic acut. Coron Artery Dis, 18, 153-157.

Tang, WHW, Vagelos, RH, Yee, YG și colab. (2004). Impactul polimorfismului genei enzimei de conversie a angiotensinei asupra răspunsurilor neurohormonale la enalapril cu doze mari comparativ cu doze mici în insuficiența cardiacă avansată. Am Heart J, 148, 889-894.

Bhatnagar, V., O'Connor, DT, Schork, NJ, și colab. (2007). Polimorfismul genei enzimei de conversie a angiotensinei prezice evoluția în timp a răspunsului tensiunii arteriale la inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei în studiul AASK. J Hypertens, 25, 2082-2092.

Su, X., Lee, L., Li, X., şi colab. (2007). Asocierea dintre angiotensinogen, genele receptorului angiotensinei II și răspunsul tensiunii arteriale la un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei. Circulation, 115, 725-732.

Pilbrow, AP, Palmer, BR, Frampton, CM și colab. (2007). Polimorfismele genelor angiotensinogen M235T și T174M în combinație dublează riscul de mortalitate în insuficiența cardiacă. Hipertensiune arterială, 49, 322-327.

McNamara, DM, MacGowan, GA și London, B. (2001). Importanța clinică a polimorfismelor receptorilor beta în bolile cardiovasculare. Am J Pharmacogenomics, 2(2), 73-78.

Feldman, DS, Carnes, CA, Abraham, WT, et al. (2005). Mecanismele bolii (receptorii - adrenergici—alternanțe în transducția semnalului și farmacogenomica în insuficiența cardiacă. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2, 475-483.

Liggett, SB (2010). Farmacogenomica (polimorfismelor receptorilor adrenergici în insuficiența cardiacă. Heart Fail Clin, 6, 27-33).

Murphy, GA, Fiuzat, M., Bristow, MR (2010). Direcția terapeutică a insuficienței cardiace: o perspectivă istorică. Heart Fail Clin, 6, 11-23.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism în cadrul unui (motiv receptor adrenergic) conservat modifică funcţia cardiacă şi răspunsul (-blocant în insuficienţa cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 11288-11293).

Couzin, J. (2005). Reuniunea Asociației Americane pentru Avansarea Științei. ADN-ul spune povestea insuficienței cardiace cu medicamente. Știință, 307, 1191.

Sehnert, AJ, Daniels, SE, Elashoff, M., et al. (2008). Lipsa asocierii dintre genotipurile receptorilor adrenergici și supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu carvedilol sau metoprolol. J Am Coll Cardiol, 52, 644-651.

White, H., deBoer, RA, Maqbool, A., și colab. (2003). O evaluare a polimorfismului receptorului adrenergic beta-1 Arg389Gly la persoanele cu insuficiență cardiacă: un sub-studiu MERIT-HF. Eur J Heart Fail, 5, 463-468.

Cresci, S., Kelly, RJ, Cappola, TP, et al. (2009). Modificatori clinici și genetici ai supraviețuirii pe termen lung în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 54, 432-444.

Chen, L., Meyers, D., Javorsky, G., şi colab. (2007). Arg389Gly-(-receptorii adrenergici determină îmbunătățirea funcției sistolice ventriculare stângi la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică cu insuficiență cardiacă după tratamentul cronic cu carvedilol. Pharmacogenet Genomics, 17, 941-949.

Muthumala, A., Drenos, F., Elliott, PM, et al. (2008). Rolul (polimorfismelor receptorilor adrenergici în insuficiența cardiacă: revizuire sistematică și meta-analiză. Eur J Heart Fail, 10, 3-13).

Borjesson, M., Magnusson, Y., Hjalmarson, A., et al. (2000). Un nou polimorfism în gena care codifică receptorul beta (1)-adrenergic asociat cu supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eur Heart J, 21, 1853-1858.

Brodde, OE (2008). (1 și (2 polimorfisme adrenoceptoare: importanță funcțională, impact asupra bolilor cardiovasculare și răspunsurilor la medicamente. Pharmacol Ther, 117, 1-29).

Magnusson, Y., Levin, MC, Eggertsen, R., et al. (2005). Ser49Gly al receptorului (-adrenergic) este asociat cu doza eficientă de (-blocant în cardiomiopatia dilatată. Clin Pharmacol Ther, 78, 221-231.

Johnson, JA, Zineh, I., Puckett, BJ, et al. (2003). Polimorfisme ale receptorilor beta 1-adrenergici și răspuns antihipertensiv la metoprolol. Clin Pharmacol Ther, 74, 44-52.

Shin, J., Lobmeyer, MT, Gong, Y., şi colab. (2007). Relația dintre (haplotipul 2-adrenoceptor cu riscul de deces și transplant de inimă la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am J Cardiol, 99, 250-255).

Badenhorst, D., Norton, GR, Sliwa, K., et al. (2007). Impactul (variantelor genei 2-adrenoreceptor asupra dimensiunii cavității cardiace și funcției sistolice în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Pharmacogenomics, 7, 339-345.

Mici, KM, Forbes, SL, Rahman, FF și colab. (2000). Un polimorfism de ștergere a patru aminoacizi în cea de-a treia buclă intracelulară a receptorului a2c-adrenergic uman conferă o cuplare afectată la efectori multipli. J Biol Chem, 275, 23059-23064.

Small, KM, Mialet-Perez, J., Seman, CA, et al. (2004). Polimorfisme ale receptorilor adrenergici a2c presinaptici cardiaci: variabilitate intragenică diversă cu efecte ale funcției specifice haplotipului. Proc Natl Acad Sci USA, 101, 13020-13025.

Gerson, MC, Wagoner, LE, McGuire, N., et al. (2003). Activitatea transportorului de captare-1 norepinefrină măsurată prin I-123 MIBG la pacienții cu insuficiență cardiacă cu un polimorfism cu pierdere a funcției a receptorului presinaptic a2c-adrenergic. JNucl Cardiol, 10, 583-589.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AM și colab. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor betar și alfa2c-adrenergici și riscul de insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 347, 1135-1142.

Kardia, SL, Kelly, RJ, Keddache, MA, et al. (2008). Interacțiunile multiple dintre receptorii alfa2c și beta-adrenergici influențează supraviețuirea insuficienței cardiace. BMC Med Genet, 9, 93.

Lobmeyer, MT, Gong, Y., Terra, SG și colab. (2007). Polimorfismele sinergice ale receptorilor (1 și a2c-adrenergici și influența asupra răspunsului fracției de ejecție a ventriculului stâng la (terapia blocante în insuficiența cardiacă. Pharmacogenet Genomics, 17, 277-282).

O'Connor, CM, Anand, I., Fivzat, M., et al. Efectele aditive ale (1 389 Arg/Gly și a2c 322-325 combinații de tip sălbatic/del genotip asupra spitalizărilor adjudecate și decesului în Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). Prezentat la Heart Failure Society of America 2008 Scientific Meeting, Toronto, ON, 2 septembrie.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med, 341, 709-717.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309-1321.

Materson, BJ (2007). Variabilitatea răspunsului la medicamentele antihipertensive. Am J Med, 120(4), (Suppl. 1), S10-S20.

Tiago, AD, Badenhorst, D., Skudicky, D., et al. (2002). O variantă a genei aldosteron sintazei este asociată cu îmbunătățirea fracției de ejecție a ventriculului stâng în cardiomiopatia dilatativă. Cardiovasc Res, 54, 584-589.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., și colab. (2004). Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. NEngl J Med, 351, 2049-2057.

McNamara, DM, Tam, SW, Sabolinski, ML și colab. (2006). Polimorfismul promotorului aldosteron-sintazei prezice rezultatul la afro-americanii cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 48, 1277-1282.

Biolo, A., Chao, T., Duhaney, TAS, et al. (2007). Utilitatea polimorfismului genei aldosteron sintazei C-344-T pentru a prezice remodelarea cardiacă la afro-americani comparativ cu non-afro-americani cu insuficiență cardiacă sistolica cronică. Am J Cardiol, 100, 285-290.

Yu, HM, Lin, SG, Liu, GZ, și colab. (2006). Asocieri între polimorfismele genei CYP11B2 și răspunsul la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei. Clin Pharmacol Ther, 79, 581-589.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor (V-HeFT). N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999), pentru Vasodilatator-Heart Failure Trial Study Group. Diferențele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficiență cardiacă: analiza studiilor Vasodilatator-Heart Failure Trials. J Card Fail, 5, 178-187.

Cohn, JN, Johnson, G., Ziesche, S., și colab. (1991). O comparație a enalaprilului cu hidralazin-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 325, 303-310.

Cooper, RS, Kaufman, JS și Ward, R. (2003). Rasa și genomica. N Engl J Med, 348, 1166-1175.

Hare, JM (2004). Echilibrul nitroso-redox în sistemul cardiovascular. N Engl J Med, 351, 2112-2114.

Tanus-Santos, JE, Desai, M., & Flockhart, DA (2001). Efectele etnicității asupra distribuției variantelor de oxid nitric endotelial relevante clinic. Pharmacogenetics, 11, 719-725.

Marroni, AS, Metzger, IF, Souza-Costa, DC, et al. (2005). Diferență interetnică consecventă în distribuția polimorfismelor genetice endoteliale de oxid nitric sintazei relevante clinic. Oxid nitric, 12, 177-182.

Jâchymovâ, M., Horky, K., Bultas, J., et al. (2001). Asocierea polimorfismului Glu298Asp în gena endotelială a oxidului nitric sintazei cu hipertensiunea esențială rezistentă la terapia convențională. Biochem Biophys Res Commun, 284, 426-430.

Hingorani, AD, Liang, CF, Fatibene, J., et al. (1999). O variantă comună a sintetazei endoteliale de oxid nitric (Glu298-Asp) este un factor de risc major pentru boala coronariană în Marea Britanie. Tiraj, 100, 1515-1520.

McNamara, DM, Holubkov, R., Postava, L., et al. (2003). Varianta Asp298 a oxidului nitric sintaza endotelial: efect asupra supraviețuirii la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 107, 1598-1602.

McNamara, DM, Tam, SW, Sabolinski, ML și colab. (2009). Polimorfismele endoteliale de oxid nitric sintază (NOS3) la afro-americanii cu insuficiență cardiacă: rezultate din studiul A-HeFT. J Card Fail, 15, 191-198.

Siffert, W., Rosskopf, D., Siffert, G., și colab. (1998). Asocierea unei variante de subunitate a proteinei G umane cu hipertensiunea arterială. Nat Genet, 18, 45-48.

Sagnella, GA (2001). De ce activitatea reninei plasmatice este mai scăzută la populațiile de origine africană? J Hum Hypertens, 15, 17-25.

Altshuler, D., Brooks, LD, Chakravarti, A., et al. (2005). O hartă haplotip a genomului uman. Nature, 437, 1299-1320.

Rampersaud, E., Damcott, CM, Fu, M., et al. (2007). Identificarea de noi gene candidate pentru diabetul de tip 2 dintr-o scanare de asociere la nivelul întregului genom în Old Order Amish: dovezi pentru replicarea din trăsăturile cantitative legate de diabet și de la populații independente. Diabet, 56, 3053-3062.

Kathiresan, S., Manning, AK, Demissie, S., et al. (2007). Un studiu de asociere la nivelul întregului genom pentru fenotipurile lipidelor din sânge în cadrul studiului Framingham Heart Study. BMC Med Genet, 8 (Suppl. 1), S17.

O'Donnell, CJ, Cupples, LA, D'Agostino, RB, et al. (2007). Studiu de asociere la nivelul genomului pentru ateroscleroza subclinica în teritoriile arteriale majore în Studiul Framingham Heart Study al NHLBI. BMC Med Genet, 8 (Suppl. 1), S4.

CAPITOLUL 43

Peste 1 milion de spitalizări anual sunt atribuite direct insuficienței cardiace, iar în aproximativ 2 milioane, diagnosticul de insuficiență cardiacă complică alte diagnostice de admitere, cum ar fi boala pulmonară sau renală. fracția de ejecție (FEVS) este de 40% până la 55% și cele în care FEVS depășește 55%3 (Tabelul 43-1). Spre deosebire de populațiile de studiu, pacientul mediu din comunitate care este internat are 75 de ani, cu afecțiuni comorbide substanțiale.

Cea mai frecventă cauză de spitalizare pentru insuficiență cardiacă este exacerbarea insuficienței cardiace cronice, care reprezintă aproximativ 75% din internările pentru insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție scăzută și aproximativ 66% dintre cele pentru insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție „conservată". Insuficiența cardiacă acută rezultă ocazional din miocardita fulminanta (vezi capitolul 31), care necesită instituirea rapidă a terapiilor salvatoare pentru șocul cardiogen; aceste terapii pot include suport mecanic, cu potențial bun de recuperare finală.5 Acest capitol se concentrează pe managementul celei mai frecvente situații, decompensarea subacută la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică cunoscută.4,6 Informațiile despre fiziopatologia și tratamentul insuficienței cardiace decompensate cu fracție de ejecție conservată sunt mai rare decât informațiile despre insuficiența cardiacă decompensată, dar toate aceste considerații se aplică insuficienței cardiace decompensate, dar toate aceste considerente se aplică insuficienței cardiace decompensate, dar toate acestea sunt valabile pentru insuficiența cardiacă decompensată. limitat la insuficienta cardiaca cu fractiune de ejectie scazuta.

EVALUARE CLINICĂ INIȚIALĂ

Pentru pacienții spitalizați cu decompensare și antecedente de insuficiență cardiacă cronică, evaluarea inițială ar trebui să identifice factorii contributivi care necesită evaluare și să se concentreze pe starea fluidelor și perfuzie, care vor ghida terapia inițială.6 Deoarece adaptările circulatorii cronice pot masca decompensarea, prima prioritate ar trebui să fie evaluarea nivelului de compromis hemodinamic; în triajul inițial în instituțiile de îngrijire

de urgență, severitatea și urgența pot fi subestimate.7 Spitalizarea ar trebui să declanșeze revizuirea atât a cauzelor, cât și a potențialilor factori de exacerbare. Pentru pacienții cu boală coronariană cunoscută, ischemia cu debut nou ar trebui să fie întotdeauna luată în considerare (vezi capitolul 23). Alți factori de exacerbare obișnuiți sunt tahiaritmiile, bolile tiroidiene, anemia, infecțiile, boala pulmonară cronică și, uneori, emboliile pulmonare8 (Figura 43-2). Conformitatea poate fi subminată de o structură de sprijin inadecvată, de o slabă înțelegere a pacientului din cauza lipsei de educație despre insuficiența cardiacă sau de competențe limitate de alfabetizare și calcul.

FIGURA 43-1 Estimarea proporțiilor tipice de pacienți care reprezintă spitalizările pentru insuficiență cardiacă (IC) în comunitate. Aproximativ jumătate din astfel de spitalizări sunt pentru insuficiență cardiacă cu fracția de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) care depășește 40%. Pacienții cu edem pulmonar acut au frecvent hipertensiune arterială necontrolată (HTN). Doar o mică parte din pacienți prezintă șoc cardiogen. Hipoperfuzia clinică la internarea în spital poate fi prezentă la până la 25% dintre pacienții cu fracție de ejecție scăzută din centrele terțiare mari, dar această proporție este mult mai mică în spitalele comunitare. SBP, tensiune arterială sistolica. Date din registre mari (Acute Decompensated Heart Failure Registry [ADHERE]1-3).

FIGURA 43-2 Grafic cu bare care prezintă factorii identificați ca conducând la spitalizare la pacienții cu diagnostic de insuficiență cardiacă cunoscut anterior. Sunt reprezentate datele raportate la 48.612 pacienţi din baza de date OPTIMIZE-HF.8 Doi sau mai mulţi factori au fost identificaţi la 19% dintre pacienţi. SCA, sindrom coronarian acut; Isch, ischemie; Nonadh, neaderență; Tahie, tahicardie; Uncont HTN, hipertensiune arterială necontrolată.

CH 43

o

> nc

o

⍰

„n>

◻

ca

p

o ◻_

TWO_MINUTE_ASSESSMENTOF_HEMODYNAMIC_PROFILE

Aglomerație în repaus?

TABELUL 43—1 Spitalizări tipice în comunitate pentru insuficiență cardiacă în funcție de FEVS

FEVS 0,40

eficiență

</)

G3

</)

Q.

£

NU

DA

Dovezi pentru congestie

Ortopnee

Presiune venoasă jugulară crescută

Rales (rar)

hepatomegalie

Ascita

Edem (mai frecvent la pacientii mai in varsta)

val pătrat Valsalva

Date din publicațiile care descriu Acute Decompensated Heart Failure National

Baza de date Registry (ADHERE).2,3

BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng.

cu dispozitivele portabile poate oferi cea mai rapidă evaluare a statusului volumului în absența unui examen fizic calificat.15 În absența edemului pulmonar evident, desaturarea

arterială este rară în exacerbarea insuficienței cardiace cronice, iar la radiografiile toracice, modificările acute adesea nu pot fi distinse de constatările cronice.

Se știe acum că la majoritatea pacienților internați cu insuficiență cardiacă, atât presiunile de umplere pe partea dreaptă, cât și pe partea stângă au crescut treptat timp de 2 săptămâni sau mai mult înainte de recunoașterea simptomelor care au condus la un eveniment de insuficiență cardiacă, indiferent dacă fracția de ejecție este scăzută sau păstrată.16 Aceste creșteri graduale nu sunt adesea reflectate.

Dovezi pentru perfuzie scăzută

Presiune îngustă a pulsului auscultat

Extremități reci

Poate fi somnoros, obtusit Suspect de hipotensiune arterială IECA/ARB Oligurie progresivă

FIGURA 43-3 Profilele hemodinamice ale pacienților internați pentru insuficiență cardiacă. Majoritatea pacienților pot fi clasificați ca având unul dintre aceste patru profiluri într-o evaluare de 2 minute la pat, deși în practică unii pacienți se pot califica atât pentru profilul B, cât și pentru profilul C. Această clasificare ajută la ghidarea luării în considerare a terapiei inițiale și a prognosticului.9 Criteriile clinice pentru congestie (coloane) se referă la uscăciune sau umezeală; dovezile clinice pentru perfuzie (rânduri) se referă la răceală sau căldură. Pentru categoria „rece și uscată", eticheta „L" este folosită în loc de „D" pentru a evita implicarea că insuficiența cardiacă progresează invariabil. Mulți pacienți nu dezvoltă niciodată un profil „L", care poate reprezenta „lumină pentru insuficiență cardiacă", deoarece este fără congestie. IECA, inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină.

în modificări ale greutății, care include atât greutatea umedă, cât și cea uscată și este influențată de echilibrul aportului caloric și al cheltuielilor. Cu toate acestea, o exacerbare acută a hipertensiunii arteriale severe, în special în populațiile cu prevalență ridicată a bolii cardiace hipertensive, poate provoca edem pulmonar cu adevărat acut fără dovezi de volum corporal total crescut (vezi Figura 43-1).

CH 43

PCW, presiune capilară pulmonară. Modificat din Drazner MH, Hellkamp AS, Leier CV, et al. Valoarea evaluării clinicienilor a hemodinamicii în insuficiența cardiacă avansată. Procesul ESCAPE. Circ Heart Fail 2008;1:170-177; și Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, și colab. Relația dintre presiunile de umplere din dreapta și din stânga la 1000 de pacienți cu insuficiență cardiacă avansată. J Heart Lung Transplant 1999;18:1126-1132.

Pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție scăzută pot decompensa și cu profilul C „rece și umed", dar rareori cu profilul L „rece și uscat" (vezi Figura 43-3). Debitul cardiac, deși frecvent redus de la normal, adesea nu este redus la niveluri critice și rareori este direct responsabil pentru simptomele de repaus care duc la internare, cu excepția cazurilor neobișnuite de șoc cardiogen în spirală adevărat. Reducerea semnificativă a debitului cardiac, pe de altă parte, poate fi omisă la un pacient cu debit cardiac scăzut cronic, care pare orientat. Estimarea perfuziei dă rezultate mai puțin fiabile decât evaluarea presiunii de umplere, chiar și de către un examinator calificat.10 Temperatura extremităților, examinarea pulsului și auscultarea pentru a determina presiunea netă a pulsului trebuie evaluate în situația critică.7-10 Este deosebit de important să auscultați tensiunea arterială atunci când fibrilația atrială este crescută sau generează o citire greșită a atrială prematură sau automată. măsurare. Mențiunea fluctuantă, adesea atribuită depresiei sau privării de somn, poate fi un semn cheie al debitului cardiac scăzut.

Compromisul sever al debitului cardiac în repaus și al perfuziei nu apar de obicei în insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție cu adevărat păstrată, în care decompensarea este de obicei caracteristică profilului B. Totuși, hipoperfuzia este prezentă ocazional la pacienții cu boală restrictivă, infiltrativă sau hipertrofică severă cu o cavitate ventriculară stângă foarte mică sau insuficiență mitrală severă.

PRINCIPII ALE TERAPIEI GHIDATE DE PROFILE

Pentru majoritatea pacienților internați cu insuficiență cardiacă, simptomele și constatările examinării fizice oferă suficiente informații pentru a determina profilurile pacienților pentru terapia inițială.9-10 Pentru pacienții care par a fi profil A (calzi și uscați), fără dovezi clinice de presiune de umplere crescută sau hipoperfuzie la examenul clinic, diagnosticul de insuficiență cardiacă poate să nu explice în mod adecvat simptomele prezente, care ar putea fi cauzate de o boală pulmonară sau de alte afecțiuni transpatice, cum ar fi boala pulmonară sau transpatică. ischemie sau aritmii. Acum este bine recunoscut faptul că cel puțin jumătate

din spitalizările pacienților cu insuficiență cardiacă cronică sunt pentru alte diagnostice decât insuficiența cardiacă decompensată.17

Concentrați-vă pe congestie și presiunile de umplere

Pentru pacienții care au profiluri hemodinamice anormale de repaus, terapia este direcționată spre ameliorarea congestiei. Deși insuficiența cardiacă a fost odată considerată în primul rând o afecțiune a debitului cardiac scăzut, terapiile concepute pentru a stimula contractilitatea și debitul cardiac au fost până în prezent dăunătoare, ducând la creșterea aritmiilor și a ischemiei și la o aparentă accelerare a bolii progresive, adesea în comparație cu „biciuirea unui cal obosit". Accentul pentru ambele profiluri de congestie B și C se pune pe reducerea presiunilor de umplere crescute responsabile pentru majoritatea simptomelor care au dus la spitalizare.18 Mulți pacienți au volumul vascular cerebral și debitul cardiac normal, în ciuda fracțiunii de ejecție scăzute. Deși debitul cardiac se îmbunătățește frecvent cu condiții de încărcare mai bune, creșterea debitului cardiac nu este o țintă principală a terapiei acute decât dacă perfuzia de organ este compromisă critic sau când hipoperfuzia sistemică sau renală limitează reducerea directă a presiunii de umplere.

Care este nivelul optim al presiunilor de umplere?

La pacienții cu insuficiență cardiacă cauzată de cardiomiopatie cronică dilatată, presiunile de umplere pot fi adesea scăzute la niveluri de 15 până la 16 mm Hg, în ciuda nivelurilor inițiale de peste 30 mm Hg la internare. inimile dilatate operează cu mult dincolo de nivelul de umplere la care volumul cursei depinde de creșterea presiunii de umplere. De fapt, pe măsură ce presiunile mari de umplere sunt reduse, debitul cardiac crește de obicei (Figura 43-4).19,24 Această îmbunătățire a debitului cardiac ar putea reflecta mai mulți factori, inclusiv o creștere reală a contractilității din scăderea consumului de oxigen miocardic și un gradient îmbunătățit pentru perfuzia miocardică, o îmbunătățire a ejecției legată de scăderea rezistenței vasculare sistemice la suplimentul de regurgitare mitrală a volumului de regurgitare înainte. Deși toate acestea pot contribui, cea mai ușor de măsurat modificarea este aceea a scăderii insuficienței mitrale cauzată de o reducere a orificiului efectiv de insuficiență mitrală, care, la rândul său, rezultă din mici reduceri ale distensiei ventriculare stângi.20,21,25,26 Atât studiul de referință original al nitroprusi- de27, cât și studii mai recente cu modificarea rolului regurgitantului central6 adaptat la terapia centrală2 au confirmat. Fracția de regurgitare mitrală în timpul terapiei poate scădea de la 0,50 la mai puțin de 0,20,20. Aceasta pare să explice practic toată îmbunătățirea debitului cardiac măsurat (Figura 43-5). Considerații similare afectează probabil regurgitarea tricuspidiană și volumul vascular cerebral al ventriculului drept.

Reducerea presiunilor capilare pulmonare a fost observată de mult timp, și mai recent demonstrată, pentru a reduce simptomele de congestie care duc la majoritatea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă. Îmbunătățirea simptomatică imediată apare adesea atunci când presiunile de umplere sunt încă sever crescute. Cu toate acestea, terapia nu trebuie să se oprească cu o ușurare inițială. Mulți pacienți percep ameliorarea celor mai opresive simptome și nu apreciază că simptomele pot fi îmbunătățite în continuare. Pe lângă

cauzarea simptomelor de insuficiență cardiacă, presiunile de umplere crescute sunt asociate cu o mai mare activare a reninei-angiotensinei și a sistemului nervos simpatic.

28-29 Chiar și în absența simptomelor, presiunile de umplere crescute sunt determinanți importanți ai insuficienței valvulare, modelelor anormale de umplere ventriculară, hipertensiunii pulmonare și disfuncției ventriculare drepte, toate acestea conducând la rezultate mai proaste. Indiferent dacă presiunile de umplere aproape normale sunt măsurate direct (evaluate din absența semnelor și simptomelor de congestie) sau reflectate prin evaluarea ecocardiografică, capacitatea de a le realiza și de a le menține în timp30-34 crește probabilitatea de supraviețuire și scade probabilitatea de reinterne. Nu se știe în ce măsură rezultatele actuale ar putea fi îmbunătățite printr-o reducere mai intensă și prevenirea congestiei recurente.

Datele actuale nu permit definirea țintei de presiune de umplere pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată. Ca și pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție scăzută, pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată rețin lichidul la un nivel substanțial mai mare decât optim, deși este agravat mai frecvent de insuficiența renală intrinsecă. pentru pacienții cu fracție de ejecție scăzută.

În majoritatea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă, afecțiunile pacienților sunt desemnate ca profil B („cald și umed")1,18, pentru care obiectivul inițial, dincolo de doar ameliorarea simptomelor, este pur și simplu reducerea presiunilor de umplere estimate („ajunge la uscat") (Tabelul 43-3). Presiuni de umplere crescute pot rezulta din volumul intravascular crescut, vasoconstricție sistemică (venoasă sau arterială sau ambele) și combinație. Majoritatea pacienților care prezintă profil B au cel puțin o componentă a supraîncărcării totale cu lichide corporale care necesită eliminarea lichidelor, de obicei prin diuretice. Pentru profilul B în care domină vasoconstricția, ca și în situațiile de hipertensiune arterială severă cu edem pulmonar incipient, vasodilatatoarele reprezintă prima linie de terapie (vezi secțiunea „Agenți specifici utilizați în timpul spitalizării"), deși adăugarea unui bolus moderat de diuretice intravenoase poate accelera ameliorarea inițială. Măștile cu presiune pozitivă pot ajuta, de asemenea, să prevină necesitatea intubării urgente la pacienții cu tahipnee și hipoxie marcate. Cu toate acestea, cele mai multe cazuri de insuficiență cardiacă decompensată pot fi gestionate printr-o abordare treptată.

Pentru majoritatea pacienților de profil B, terapia diuretică este principala intervenție care duce la stabilizarea în situația acută. Furosemida, administrată fie în bolus, fie prin perfuzie continuă,35,36 este în general eficientă în realizarea diurezei, uneori cu adăugarea de metolazonă orală sau tiazide intravenoase,37 așa cum este descris în capitolul 44.

Niciun rol definit pentru agenții adjuvanti

Nu s-a demonstrat că utilizarea terapiilor adjuvante dincolo de diuretice îmbunătățește rezultatele la populațiile spitalizate cu insuficiență cardiacă, dominate de pacienții de profil B. Experiențele multiple necontrolate confirmă rezultatele mai proaste timpurii și tardive

ale pacienților care au primit perfuzii inotrope intravenoase aprobate pentru a facilita diureza.38 Studiul randomizat cu milrinonă39 a evidențiat aritmii crescute și tendințe spre mai multe evenimente ischemice în spital și mai multe evenimente adverse în cele 60 de zile după externare; acest ultim efect a fost mai evident la pacienții cu boală coronariană subiacentă. Agenții mai noi de sensibilizare la calciu, cum ar fi levosimendan, nu au produs niciun beneficiu semnificativ clinic nici în simptome, nici în rezultat.40 Perfuziile inotrope pot crește nivelurile scăzute de scurgere de troponine în timpul spitalizării pentru insuficiență cardiacă, în special la pacienții cu boală coronariană subiacentă.41

Perfuziile cu nitroglicerină și nesiritidă pot accelera ameliorarea simptomatică precoce, dar nu s-a dovedit că afectează rezultatele generale fie pozitiv, fie negativ în timpul spitalizării sau după externare.42 Ambele pot provoca hipotensiune arterială, în special atunci când sunt utilizate la pacienții la care starea volumului circulant a fost supraestimată. Dozele actuale recomandate de nesiritide au fost ocazional implicate în agravarea funcției renale, în special în asociere cu hipotensiunea arterială.43 Odată cu recunoașterea din ce în ce mai mare a multiplelor forme circulante ale fragmentelor de peptide natriuretice active și inactive, poate fi încă identificată o formă reproiectată care ar avea utilitate clinică pentru îmbunătățirea răspunsurilor cardiorenale.44

Antagoniştii endotelinei nu au îmbunătăţit ameliorarea simptomelor sau rezultatele după externare.45 Terapia cu antagoniști ai vasopresinei este eficientă în creșterea nivelului seric de sodiu în cazul hiponatremiei, de obicei cu o anumită intensificare a diurezei. Ameliorarea dispneei este accelerată.46 Cu toate acestea, beneficiile inițiale pentru echilibrul lichidelor nu sunt susținute în timpul urmăririi pe termen lung, în parte din cauza creșterii setei și a consumului de apă.

Nerăspunzători

La unii pacienți care par să aibă congestie necomplicată, terapia adecvată nu ameliorează semnele și simptomele congestiei așa cum era anticipat (Figura 43-6). Nerespectarea

TABELUL 43—3 Obiective hemodinamice pentru terapia insuficienței cardiace avansate

Evaluat clinic Măsurat direct

Presiunea venoasă jugulară <8 cm

Absenta ortopneei   Pana capilara pulmonara

presiune <15 mm Hg

Fara hepatomegalie sau ascita

Fara edem periferic   Presiunea atriala dreapta <8 mm Hg

Valsalva pătrat absent

Tensiune arterială sistolică >80 mm Hg Rezistență vasculară sistemică

(dimensiune medie), 1000-1200 dine/sec/cm-5 (mai mare pentru pacientul mic, mai mic pentru pacientul obez)

Extremități calde

SBP-DBP > 25% peste normal

SBP (presiune proporțională a pulsului)

terapie și pentru a minimiza dezvoltarea dependenței de inotropi. Înțărcarea de la perfuzie este adesea însoțită de înrăutățirea atât a stării fluidelor, cât și a funcției renale. Studiile potențial definitive nu au arătat încă niciun agent, inclusiv antagoniști ai adenozinei, care să îmbunătățească rezultatele în această afecțiune.

„Călduț"

Evaluarea clinică pentru hipoperfuzie este mai puțin fiabilă decât cea pentru congestie.10 Pacienții cu debit cardiac scăzut nerecunoscut sau la limită pot să nu aibă perfuzie adecvată pentru a susține tensiunea arterială și funcția renală; această situație este uneori denumită un profil intermediar „umed și călduț", care poate duce la tratamentul profilului C fie cu terapie inotropă, fie cu vasodilatatoare, în funcție de rezistența vasculară sistemică.

Nepotrivirea presiunii de umplere dreapta-stânga

Unii pacienți nu răspund așa cum era de așteptat la terapia ghidată de estimarea clinică; pot avea un model atipic de creștere a presiunii de umplere. Simptome persistente, sindrom cardiorenal aparent sau hipoperfuzie pot apărea în timpul tratamentului care se bazează pe presiunile venoase jugulare care nu reflectă în mod adecvat presiunile de umplere pe partea stângă. La majoritatea pacienților, presiunea atrială dreaptă este mai mare sau mai mică de 10 mm Hg când presiunea capilară pulmonară este mai mare sau mai mică de 22 mm Hg. Totuși, o nepotrivire dreapta-stânga apare la aproximativ 20% până la 25% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cauzată de cardiomiopatie cronică dilatativă și poate duce la supradiureză sau subdiureză.51 Presiuni mai mari pe partea dreaptă pot apărea la pacienții cu cor pulmonar cronic, cu hipertensiune pulmonară intrinsecă sau după leziune directă a ventriculului drept; presiuni mai mari pe partea stângă pot apărea la pacienții cu hipertrofie ventriculară stângă de lungă durată, boală de valvă aortică sau ischemie frecventă. Cu toate acestea, nepotrivirea dreapta-stânga este

Rezistență vasculară sistemică foarte mare sau foarte scăzută

Diureza poate duce la disfuncție renală fără ameliorarea simptomelor atunci când presiunile de umplere crescute rezultă din rezistența vasculară sistemică foarte mare (peste 2000 din/sec/cm-5). Acest lucru este ușor de recunoscut și tratat atunci când tensiunea arterială

este ridicată la pacienții cu profil B (vezi Figura 43-6). La alți pacienți, poate fi suspectată pe baza unei presiuni de puls foarte înguste. Cu toate acestea, atunci când atât tensiunea arterială, cât și debitul cardiac sunt scăzute, vasoconstricția severă este dificil de confirmat sau tratat fără monitorizare hemodinamică directă.

Unii pacienți au hipotensiune arterială persistentă cu orice intervenție diuretică sau vasodilatatoare, în ciuda debitului cardiac aparent adecvat, după cum se apreciază după presiunea rezonabilă a pulsului și extremitățile calde. Astfel de pacienți au ocazional o vasodilatație intrinsecă marcată, fără legătură cu farmacoterapie. Rezistența lor vasculară sistemică poate fi prea scăzută pentru a sprijini perfuzia dacă pacienților li se administrează antagoniști neurohormonali sau alte vasodilatatoare. Acest lucru poate apărea cu boala hepatică intrinsecă, în care au fost implicate substanțe vasodilatatoare circulante. Boala hepatică cronică cu vasodilatație trebuie suspectată la pacienții la care gradul de ascită este disproporționat față de celelalte dovezi de insuficiență cardiacă. Pacienții în special expuși riscului pot fi cei cu ciroză de lungă durată cauzată de alcool sau de alte toxine sau, în cazuri rare, ciroză cardiacă după mulți ani de insuficiență cardiacă pe partea dreaptă din cauza unei boli valvulare, boli restrictive sau boli cardiace congenitale.

Profil C: Umed și Rece

Mai puțin de 3% dintre pacienți prezintă șoc cardiogen adevărat, în care perfuzia sistemică este inadecvată pentru a satisface cererea de oxigen în repaus, funcția organelor este periclitată și se acumulează lactat1-4 (vezi Figura 43-1). Acești pacienți necesită intervenție rapidă și decizii, așa cum este descris în secțiunea „Escalarea sprijinului".

Majoritatea pacienților cu profil C cu hipoperfuzie și congestie recunoscute nu sunt în extremis, dar, în general, trebuie să optimizeze perfuzia înainte de a putea trata congestia.18 După cum sa discutat pentru profilul B, reducerea presiunii de umplere singură poate duce la îmbunătățirea debitului cardiac.19 Cu toate acestea, uneori nu este posibil să inițiezi diureza atunci când perfuzia inițială este sever afectată.

Alegerea agenților vasoactivi: vasodilatator sau inotrop?

Alegerea inițială a agenților adjuvanti pentru hipoperfuzie depinde de evaluarea rezistenței vasculare sistemice. Când rezistența vasculară sistemică este foarte mare, vasodilatatoarele intravenoase pot crește simultan debitul cardiac și pot scădea presiunile de umplere52 (Tabelul 43-4). Dacă este eficientă, această strategie este clar de preferat, deși debitul cardiac poate fi crescut mai direct de agenți inotropi cu unele efecte vasodilatatoare, cum ar fi dobutamina și milrinona. Percepția că agenții inotropi sunt ușor de utilizat fără a fi nevoie de o monitorizare atentă și titrare a condus la o utilizare exuberantă fără o justificare bună. Acești agenți cresc frecvența evenimentelor clinice ischemice, dar mai frecvent pot exacerba leziunile miocardice subclinice, așa cum se reflectă în eliberarea de troponine la nivel scăzut, care poate agrava rezultatele pe termen lung după externare.39,41.

Dozele de terapie inotropă trebuie să fie cât mai mici posibil pentru a minimiza efectul dăunător al încărcării crescute cu calciu și al cerințelor crescute de energie miocardică și

pentru a minimiza riscul de fibrilație atrială și tahiaritmii ventriculare. Terapia trebuie continuată până la atingerea obiectivelor dorite de stabilizare inițială și reducerea volumului

Toate schimbările semnificative în ambele epoci. ESCAPE, Studiu de evaluare a insuficienței cardiace congestive și eficacității cateterizării arterei pulmonare; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng.

sunt realizate, dar înțărcarea ar trebui să înceapă rapid după aceea. Considerațiile referitoare la înțărcarea agenților inotropi sunt discutate în secțiunea „Agenți specifici utilizați în timpul spitalizării”.

Profil L: uscat și rece

Pacienții se prezintă rar la spitalizare cu adevărat profil L (rece și uscat)9; prin urmare, un pacient cu profil aparent L ar trebui evaluat cu atenție pentru creșterea ocultă a presiunilor de umplere care indică profilul C. În cazul neobișnuit în care au fost documentate presiuni de umplere scăzute (presiune capilară pulmonară în pană <12 mm Hg sau presiune atrială dreaptă <5 mm Hg), poate fi luată în considerare o încercare prudentă de completare cu lichide; înlocuirea orală a diureticelor este mai bine tolerată decât suplimentarea cu lichid intravenos, care tinde să se scurgă în plămâni. Cu excepția cazului în care hipotensiunea posturală este prezentă, această abordare nu îmbunătățește adesea starea clinică și poate duce la simptome congestive. Pacienții cu presiuni ale capilarelor pulmonare de aproximativ 16 mm Hg cu presiuni normale în atriul drept, în general, arată surprinzător de confortabil în repaus, chiar dacă debitul cardiac este scăzut. Obiectivele terapiei ulterioare depind de situația clinică, dar opțiunile sunt limitate. Terapia inotropă intravenoasă oferă doar o îmbunătățire temporară și poate fi urmată de o deteriorare clinică. Vasodilatația ulterioară poate crește debitul cardiac în repaus, dar provoacă frecvent hipotensiune arterială simptomatică, în special în picioare. Inițierea cu prudență a terapiei cu agenți de blocare ^ poate duce la îmbunătățirea ulterioară a funcției sistolice și a debitului cardiac, în special dacă frecvența cardiacă în repaus este ridicată. Titrarea agenților de blocare ^ ar trebui să se desfășoare lent, majoritatea etapelor de titrare având loc după descărcare și cu reevaluări frecvente.

Utilizarea monitorizării hemodinamice directe

Șocul cardiogen. La pacienții care au inițial hipotensiune arterială simptomatică severă sau deteriorare rapidă, monitorizarea hemodinamică este efectuată de urgență pentru a stabili diagnosticul de șoc cardiogen, a ghida titrarea agenților presori cu doze mari și pentru a evalua intervenția chirurgicală de urgență.

640 Descrierea acestor pacienți, dacă ar fi evaluați pentru suport circulator mecanic urgent, ar fi ca pentru Interagency for I Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) profilul 1 (deteriorare bruscă în ciuda terapiei cu escaladare rapidă.

„crash and burn”) sau profilul 2 (eșec la inotropi).53 După cum sa discutat anterior, proporția de pacienți cu insuficiență cardiacă internată foarte mică (fig. 43-1).

Definirea statusului hemodinamic inițial. Monitorizarea hemodinamică directă cu un cateter de arteră pulmonară este uneori folosită pentru a ghida diagnosticul și gestionarea insuficienței cardiace în timpul spitalizării (Caseta 43-1; vezi Tabelul 43-4). Pentru majoritatea pacienților, evaluarea clinică calificată ar trebui să fie adecvată pentru plasarea într-unul dintre cele patru profiluri de bază pentru inițierea terapiei. În Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE), estimarea clinică a fost comparată definitiv cu măsurători hemodinamice directe33; corelația a fost puternică pentru presiunile de umplere și doar modestă pentru debitul cardiac.10 La pacienții la care evaluarea dă rezultate limitate sau ambigue, măsurătorile hemodinamice pot ajuta la creșterea certitudinii cu privire la sau chiar la definirea primelor ținte adecvate ale presiunilor de umplere și perfuzie. Strategiile de îngrijire pot fi informate prin măsurarea hemodinamică la pacienții pentru care severitatea simptomelor depășește în mod constant dovezile clinice de anomalii hemodinamice, caz în care măsurătorile hemodinamice ale efortului pot fi de asemenea utile. Măsurarea hemodinamică poate clarifica contribuția insuficienței cardiace la decompensare în stabilirea altor diagnostice concomitente, fie cardiace (cum ar fi boala valvulară primară) fie noncardiace (cum ar fi boala pulmonară cronică).

Monitorizare hemodinamică în timpul terapiei de personalizare. Una dintre primele utilizări de rutină a cateterismului arterei pulmonare în insuficiența cardiacă a fost de a determina presiunile pulmonare și reversibilitatea hipertensiunii pulmonare în timpul evaluării pentru transplantul cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și fracțiune de ejecție scăzută. Când rezistența vasculară pulmonară a fost ridicată la setarea unor presiuni mari de umplere pe partea stângă, cateterele au fost adesea lăsate pe loc pentru a se asigura că rezistența vasculară pulmonară a fost suficient îmbunătățită prin reducerea presiunii de umplere a ventriculului stâng cu diuretice și vasodilatatoare. Deoarece vasoconstricția severă a fost prezentă în mod obișnuit înainte ca inhibarea sistemului renină-angiotensină să devină standard, vasodilatația cu nitroprusiat sau nitroglicerină a fost frecvent necesară în asociere și ocazional în locul terapiei diuretice. Vasodilatatoarele orale au fost apoi înlocuite pentru a menține presiunile de umplere mai scăzute și rezistențele vasculare pe măsură ce pacienții au fost înțărcați de la vasodilatatoarele intravenoase.52-54-55 După ameliorarea majoră a simptomelor și rezultatele pe termen mediu au fost observate, această strategie de terapie adaptată pentru a atinge presiuni de umplere aproape normale (vezi tabelul 43-3) a putut fi aplicată la alți pacienți cu insuficiență cardiacă specializată. cunoștințele dobândite din fiziologie și răspunsurile terapeutice în timpul monitorizării hemodinamice au ajutat la rafinarea obiectivelor seriale prin evaluarea clinică (vezi Tabelul 43-4). Terapia ghidată de evaluarea clinică a fost comparată cu terapia ghidată suplimentar cu utilizarea unui cateter de arteră pulmonară în ESCAPE (vezi Tabelul 43-3) la pacienții cu decompensare a

insuficienței cardiace cronice pentru care au existat dovezi clinice privind necesitatea monitorizării invazive a terapiei. Congestia, dovada căreia se baza pe presiunea venoasă jugulară și edem, a fost atenuată în mod similar în ambele grupuri; la pacienții cu cateter de arteră pulmonară, funcția renală a fost mai bună, iar insuficiența mitrală a fost mai mică la momentul externării, poate în legătură cu capacitatea de a evalua mai direct umplerea pe partea stângă.26-50 Îmbunătățirea simptomatică a fost mai bună la 1 lună pentru pacienții care au urmat terapie ghidată cu cateter, dar nu au existat diferențe între pacienți, pe parcursul a 6 luni.

CASETA 43-1 Indicații posibile pentru introducerea cateterului de arteră pulmonară în timpul spitalizării pentru insuficiență cardiacă

Compromis circulator care pune viața în pericol

Incertitudine privind profilul hemodinamic inițial

Severitatea simptomelor disproporționată față de examenul clinic, poate necesita evaluarea în timpul efortului

Ambiguitate în ceea ce privește evaluarea clinică

Managementul insuficienței cardiace decompensate cu contribuție neclară din altă afecțiune

Cardiac

Ischemie activă

Boala valvulară primară

Noncardiace

Boală pulmonară severă

Insuficiență renală

Insuficiență hepatică

Sepsis sau sindrom inflamator sistemic Insuficiență respiratorie postoperatorie sau hipotensiune arterială refractară

Eșecul de a răspunde conform așteptărilor la terapia medicală ghidată de evaluarea empirică

Incertitudine privind hemodinamica după terapie

Nepotrivire dreapta-stânga suspectată

Hipertensiune pulmonară intrinsecă posibilă

Posibilă rezistență vasculară sistemică neobișnuit de mare sau scăzută

Simptome refractare sau recurente de origine neclară Sindrom cardiorenal (măsurarea hemodinamică nu dezvăluie adesea)

Nevoia de documentație hemodinamică detaliată

Evaluare pentru transplant cardiac sau dispozitiv de asistență ventriculară

Neînțărcarea de la fuziunile inotrope intravenoase

retenția de lichide a recidivat în ambele.33 Cateterizarea arterei pulmonare în aceste centre cu experiență nu a fost asociată cu rezultatele adverse sugerate din experiențele anterioare necontrolate de terapie intensivă,57 în care utilizarea cateterelor de arteră pulmonară a fost adesea declanșată de instabilitatea clinică și uneori a dus la utilizarea mai zeloså a resuscitarii cu lichid și a perfuziilor inotrope.

Utilizarea ulterioară a monitorizării hemodinamice invazive. La pacienții tratați inițial prin evaluare clinică, monitorizarea hemodinamică poate fi efectuată dacă pacienții nu răspund sau se deteriorează în timpul terapiei obișnuite. Acest lucru poate duce la detectarea unuia dintre profilele modificate, cum ar fi nepotrivirea dreapta-stânga sau rezistența vasculară sistemică neobișnuită. Monitorizarea hemodinamică este recomandată pentru a ajuta la reevaluarea presiunilor de umplere și a rezistenței vasculare sistemice, în timp ce agenții orali sunt ajustați în timpul înțărcării de la perfuziile inotrope la pacienții care par a fi dependenți de acestea. Valoarea informaţiei hemodinamice este mai puţin clară la pacienţii care dezvoltă sindromul cardiorenal în timpul diurezei, la care valorile hemodinamice obţinute sunt de obicei cele anticipate din evaluarea clinică.

Parametrii hemodinamici legați de presiunile de umplere sunt parametri prognostici robusti. Presiunea ridicată a capilarului pulmonar, presiunea atrială dreaptă și presiunile sistolice și medii în artera pulmonară sunt toate predictive pentru respitalizare și mortalitate pe un continuum, fără un prag ascuțit și sunt mai predictive atunci când sunt măsurate după ce terapia a fost optimizată, în timp ce indicii debitului cardiac oferă puține predicții la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată22,33. această populație, pentru care există multe prognostice

parametri care pot fi măsurați neinvaziv. În prezent, utilizarea cateterismului arterei pulmonare pentru a ghida terapia este considerată o strategie rezonabilă (recomandare de nivel IIa) în centrele cu experiență atunci când starea hemodinamică este incertă sau când simptomele de repaus sau compromisul circulator persistă în ciuda terapiei empirice, dar nu este recomandată ca practică de rutină.

TEHNICI NEINVAZIVE PENTRU MONITORIZAREA PRESIUNILOR DE UMPLEARE SI A DEBITULUI CARDIAC

Au fost identificați numeroși parametri care sunt în general corelați cu un parametru hemodinamic, de obicei cu presiuni de umplere. Utilitatea lor trebuie luată în considerare separat în ceea ce privește diagnosticul, ajustarea terapiei și prognosticul. Unele pot ajuta la susținerea diagnosticului de insuficiență cardiacă la un pacient fără insuficiență cardiacă cunoscută anterior sau la care coexistă mai multe afecțiuni. Testele porțiunilor de peptidă natriuretică de tip B (BNP) au îmbunătățit constant recunoașterea insuficienței cardiace în mai multe studii ale pacienților care se prezintă la secțiile de urgență cu dispnee.14 Nivelurile BNP scad în general în timpul terapiei eficiente pentru insuficiența cardiacă, în timp ce creșterea nivelurilor BNP în timp este predictivă pentru un rezultat mai rău. Cu toate acestea, nivelurile de BNP măsurate în prezent nu se schimbă suficient de rapid pentru a ghida terapia în spital.58 Nivelurile de BNP peste 1300 pg/ml la externare sunt foarte predictive pentru rezultate slabe, dar nu au implicații specifice pentru terapiile curente, altele decât pentru a sprijini59 luarea în considerare a transplantului sau a suportului circulator mecanic.

Au fost dezvoltate mai multe abordări de măsurare a impedanței toracice pentru a urmări acumularea de lichid intratoracic, care este corelată în general cu scăderea impedanței electrice, dar niciuna nu a fost suficient de fiabilă pentru a ghida diagnosticul și terapia la pacienți individuali. Estimările ecocardiografice ale creșterii presiunii venoase centrale pot fi utilizate atunci când evaluarea clinică a presiunii venoase jugulare nu este disponibilă15, dar utilitatea clinică a presiunilor de umplere estimate ecocardiografic nu a fost validată pentru evaluarea în serie a pacienților spitalizați. Perfecționările ulterioare ale măsurătorilor ecocardiografice portabile vor oferi probabil informații potențial utile, în special atunci când informațiile seriale sunt disponibile pentru pacienții individuali.

AGENȚI SPECIFICI UTILIZAȚI ÎN TIMPUL SPITALIZĂRII

Diureticele, vasodilatatoarele intravenoase și agenții inotropi intravenosi sunt medicamentele majore utilizate în timpul managementului acut al insuficienței cardiace decompensate atunci când terapia orală a fost inadecvată pentru a preveni spitalizarea. Principiile majore ale utilizării diureticelor sunt descrise în capitolul 44.

Vasodilatatoare intravenoase

După diuretice, vasodilatatoarele intravenoase sunt cele mai utile medicamente pentru tratamentul acut al insuficienței cardiace (vezi capitolul 44). Acestea reduc imediat presiunea de umplere și simptomele. Debitul cardiac crește pe măsură ce apar vasodilatația și diureza, în primul rând ca urmare a scăderii insuficienței mitrale, așa cum sa discutat anterior. De obicei, acestea nu cresc ritmul cardiac sau exacerba aritmiile decât dacă sunt titrate la niveluri excesive de vasodilatație și hipotensiune arterială severă.

Nitroprusiatul

Nitroprusiatul a fost primul vasodilatator demonstrat că îmbunătățește debitul cardiac în insuficiența cardiacă.27 Are o eficacitate dramatică în terapia hipertensiunii severe, în care rezistența vasculară sistemică este de asemenea sever crescută. Deși util în crizele

hipertensive, nitroprusiatul, când este titrat cu atenție în insuficiența cardiacă, este rareori asociat cu hipotensiune arterială gravă. Utilizarea sa în insuficiența cardiacă a fost în mod tradițional monitorizată invaziv prin catetere de arteră pulmonară.61 Monitorizarea neinvazivă a tensiunii arteriale cu o manșetă automată îndepărtează de obicei necesitatea unui cateter arterial permanent. Rapiditatea debutului și a depășirii, cu un timp de înjumătățire de aproximativ 2 minute, facilitează stabilirea precoce a vasodilatației optime pentru un pacient individual și înțărcarea eficientă la un regim vasodilatator oral care este ajustat la efecte hemodinamice echivalente. Nitroprusiatul se inițiază în general la 10 gg/min și crește cu 10 până la 20 gg la fiecare 10 până la 20 de minute, după cum este tolerat, cu obiective hemodinamice de reducere a presiunii capilare pulmonare la 16 mm Hg fără scăderea tensiunii arteriale sistolice sub 80 mm Hg.52-56. Odată ce rezistența vasculară sistemică este aproape normală, reducerea ulterioară a presiunilor de umplere este în general realizată în primul rând prin diureză; dimpotrivă, odată ce presiunile de umplere aproape normale au fost stabilite, poate să nu fie necesară o vasodilatare suplimentară. Răspunsul individual variază semnificativ: 50 până la 100 gg/min este eficient la unii pacienți, în timp ce alții necesită 300 până la 400 gg/min pentru a obține o vasodilatație adecvată. Dozele sunt adesea măsurate în doze absolute mai degrabă decât pe kilogram, dar rareori depășesc 4 gg/kg (Tabelul 43-5).

Limitarea majoră a nitroprusiatului în această situație este efectele secundare ale cianurii, predominant manifestări gastrointestinale și ale sistemului nervos central, adesea manifestate prin greață și „senzație ciudată”. Cianura este cel mai probabil să se acumuleze la pacienții la care perfuzia hepatică este sever redusă ca urmare a debitului cardiac scăzut și la care funcția hepatică este scăzută ca urmare a presiunii crescute pe partea dreaptă sau a bolii hepatice de bază anterioare. Toxicitatea cianurii este cel mai probabil să se dezvolte la pacienții care primesc mai mult de 250 gg/min timp de mai mult de 48 de ore. Rezultatele cu cianura sunt rareori disponibile la timp pentru a fi utile; toxicitatea suspectată este tratată prin scăderea sau întreruperea perfuziei cu nitroprusiat, iar terapia suplimentară nu este aproape niciodată necesară în acest context. Mai puțin important în timpul administrării pe termen scurt a nitroprusiatului este metabolitul tiocianat, care se poate acumula pe parcursul zilelor în timpul utilizării mai cronice, în special atunci când funcția renală este afectată. Deși este cel mai eficient vasodilatator intravenos disponibil, scăderea familiarității cu nitroprusiatul a limitat, din păcate, utilizarea acestuia în insuficiența cardiacă la câteva centre specializate.

Nitroglicerina

Indiferent de calea de administrare, nitroglicerina este unul dintre cei mai siguri și mai versatili agenți din terapia acută pentru insuficiența cardiacă decompensată. Perfuzia de nitroglicerină este utilizată cel mai frecvent pentru tratamentul sindroamelor ischemice acute sau al insuficienței cardiace în care se suspectează ischemia acută. Cu toate acestea, nitrații sunt vasodilatatoare arteriale foarte eficienți în contextul vasoconstricției, deși sunt considerați în mod obișnuit ca doar venodilatatoare.62-64 Răspunsurile la doză atât pentru nitroglicerină, cât și pentru nitroprusiat sunt semnificativ variabile interindividual, dar

scăderea rezistenței vasculare sistemice necesită doze mai mari de nitroglicerină decât de nitroprusid. Dozarea se începe în general cu 20 gg/min de nitroglicerină, crescută în trepte de 20 gg până la obiectivele hemodinamice descrise anterior. Cel mai frecvent efect secundar al nitraților intravenosi sau orali este durerea de cap, care, dacă este ușoară, poate fi tratată cu analgezice și adesea se rezolvă în timpul terapiei continue.42 Ca și în cazul tuturor

^ Titrată în mod obișnuit la efect, folosind doze absolute mai degrabă decât pe kg. fAceşti agenți inotropi provoacă și vasodilatație. Agenții inotropi mai puternici epinefrina și norepinefrina și agentul presor vasopresină sunt rareori utilizați pentru insuficiența cardiacă cronică decompensată, dar sunt discutați în secțiunea „Agenți specifici utilizați în timpul spitalizării”.

agenți vasodilatatori, tensiunea arterială scade adesea și poate scădea brusc dacă presiunile inițiale de umplere au fost de fapt mai scăzute decât crescute. O reacție rară este un episod prelungit de hipotensiune profundă cu bradicardie, de obicei când presiunile inițiale de umplere sunt normale sau scăzute.

Nesiritide

Nesiritida este o formă recombinată de BNP, care este o peptidă endogenă secretată în principal de ventriculul stâng ca răspuns la stresul peretelui. La fel ca nitroprusiatul și nitroglicerina, nesiritida acționează pentru a crește guanozin monofosfatul ciclic. Poate fi administrat în bolus înainte de perfuzia cu doză fixă. Nesiritida scade presiunea de umplere și îmbunătățește simptomele în timpul terapiei pentru insuficiența cardiacă decompensată.65 Ca și în cazul nitroglicerinei, tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape în timpul terapiei cu nesiritidă deoarece poate apărea hipotensiunea arterială. Deoarece nesiritida are un timp de înjumătățire mai mare (18 minute), hipotensiunea poate dura mai mult decât în cazul nitroglicerinei intravenoase, dar este de obicei bine tolerată în decubit dorsal. Bradicardia inadecvată însoțește ocazional hipotensiunea arterială. Cefaleea este mai puțin frecventă cu nesiritide decât cu nitroglicerina. Ambii agenți s-au dovedit a fi eficienți pentru scăderea presiunii de umplere și ameliorarea simptomelor în insuficiența cardiacă.42

Nesiritida nu a fost asociată cu diureză majoră atunci când este utilizată singură în studiile clinice. Se pare că potentează efectul diureticelor concomitente, astfel încât doza totală de diuretic necesară poate fi ușor mai mică; acest efect poate persista după oprirea perfuziei. Controversele cu privire la potențialele efecte dăunătoare ale nesiritidei au fost extinse.43 Deși la un moment dat a fost considerat a fi economisitor renal, în regimurile de dozare actuale nu pare să îmbunătățească funcția renală mai mult decât alte vasodilatatoare și poate, de fapt, să agraveze funcția renală la pacienții care dezvoltă hipotensiune arterială. Nesiritida este uneori utilizată în mod specific pentru a scădea rezistența vasculară pulmonară la pacienții cu insuficiență cardiacă, în special după o intervenție chirurgicală

cardiacă. Un studiu amplu în desfășurare ar trebui să ajute la definirea rolului său clinic în decompensarea asociată insuficienței cardiace.

Fentolamina, vasodilatator intravenos, este un blocant a-adrenergic, utilizat în unele investigații incipiente ale vasodilatatoarelor54, dar nu mai este disponibil în general pentru perfuzie. Enalaprilatul intravenos este transformat în enalapril, un vasodilatator cu acțiune prelungită care nu este adecvat pentru titrarea intravenoasă, dar este utilizat ocazional la pacienții postoperatori ca înlocuitor pentru inhibitorul oral obișnuit al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) până când aceștia pot relua administrarea orală. Hidralazina intravenoasă are efecte imprevizibile de răspuns la doză și poate provoca hipotensiune arterială susținută, chiar și după ce dozele anterioare au fost bine tolerate. Doar forma orală este utilizată pentru gestionarea insuficienței cardiace.

Monitorizarea vasodilatatoarelor intravenoase

Creșterea experienței cu nitroglicerină și nesiritide indică faptul că acestea pot fi adesea utilizate pentru a trata exacerbările insuficienței cardiace fără monitorizare hemodinamică invazivă.42 Tensiunea arterială poate fi, în general, monitorizată printr-o manșetă automată a tensiunii arteriale cu citiri frecvente, astfel încât disconfortul și riscul implicat de un cateter arterial permanent nu sunt justificate. Episoadele tranzitorii de hipotensiune arterială sunt de obicei destul de bine tolerate atunci când sunt legate de vasodilatație mai degrabă decât de ischemie sau aritmii. Capacitatea de a utiliza acești agenți fără monitorizare invazivă facilitează utilizarea lor pe unitățile de retragere monitorizate; astfel, resursele unității de terapie intensivă nu sunt contestate. Pacienții cu compromis hemodinamic mai critic necesită o unitate de terapie intensivă, indiferent de alegerea terapiei inițiale. Capacitatea limitată de monitorizare invazivă nu ar trebui să fie un factor în determinarea dacă sunt utilizate perfuzii vasodilatatoare sau inotrope.

Înțărcarea de la agenți vasodilatatori intravenosi

Odată ce se consideră că pacienții au atins starea circulatorie optimă, aceștia sunt înțărcați de la agenții intravenosi pe măsură ce agenții orali sunt ajustați. În unele cazuri, doar starea volumului s-a schimbat. În alte cazuri, vasodilatatoarele orale sunt ajustate pentru a menține profilurile realizate cu agenții intravenosi.54-56 Este important să recunoaștem că actualele vasodilatatoare intravenoase provoacă atât dilatare arterială, cât și venoasă. Pe măsură ce pacienții sunt înțărcați de la acești agenți, presiunile de umplere cresc frecvent din nou pe măsură ce capacitatea venoasă scade, necesitând fie diureză suplimentară, fie înlocuirea eficientă cu venodilatare suficientă cu agenți orali. Selectarea și ajustarea terapiei orale este discutată în secțiunea „Proiectarea regimului oral". Când agenții intravenosi cu acțiune scurtă sunt monitorizați cu ajutorul cateterelor de arteră pulmonară, pacienții sunt înțărcați pe măsură ce dozele orale sunt crescute, pentru a menține hemodinamica optimă atinsă. Când agenții orali sunt ajustați în funcție de evaluarea clinică, presiunea venoasă jugulară, tensiunea arterială în decubit dorsal și tensiunea arterială în poziție verticală ghidează dozarea (vezi Tabelul 43-2). Momentul creșterii dozei de vasodilatator oral

necesită o monitorizare mai mare în timpul înțărcării de la nesiritidă din cauza timpului său de înjumătățire mai lung.

Agenți inotropi intravenosi

Considerații pentru utilizare și înțărcare

Percepția că agenții inotropi intravenosi sunt ușor de utilizat a dus la inițierea frecventă a acestora în momentul spitalizării pentru insuficiență cardiacă în absența oricăror indicații specifice pentru suport inotrop. Conceptul de spitalizare pentru o „vacanță inotropă” cu infuzii timp de 24 până la 72 de ore a fost odată popular. Cu toate acestea, acești agenți sunt asociați cu mai multe tahiaritmii și evenimente ischemice decât sunt perfuziile placebo sau vasodilatatoare.39 În plus, prezența perfuziilor inotrope poate complica reproiectarea unui regim de diuretic oral și vasodilatator pentru descărcare; eficacitatea diureticelor și tolerabilitatea dozelor de inhibitori ai ECA pot fi

supraestimat atunci când efectul stimulării inotrope persistă. Acest lucru poate prelungi spitalizarea sau poate crește probabilitatea unei reinterne precoce. Prin urmare, utilizarea agenților inotropi actuali ar fi cea mai potrivită atunci când oferă beneficii necesare care nu sunt oferite de terapiile inițiale (vezi și capitolul 44).

Terapia inotropă poate fi considerată ca fiind terapia „până”, cu un obiectiv predefinit00: poate fi utilizată până când profilul hemodinamic de bază și cauza hipotensiunii arteriale severe sunt elucidate. Poate fi utilizat până când diureza este eficientă la pacienții cu afecțiuni refractare la terapia diuretică în creștere. Poate fi utilizat până când funcția renală, pulmonară sau hepatică s-a îmbunătățit pentru a stabili eligibilitatea pentru transplantul cardiac sau pentru intervenția chirurgicală. Poate fi utilizat până la recuperarea după o insultă suprapusă, cum ar fi pneumonia, embolul pulmonar, infarctul miocardic sau intervenția chirurgicală. Cea mai mare parte a experienței cu perfuziile prelungite a derivat din pacienții care așteptau până când o inimă adecvată poate fi găsită pentru transplantul cardiac.

Mulți pacienți considerați dependenți de terapia inotropă intravenoasă pot fi totuși stabilizați cu terapie orală adaptată presiunilor de umplere și rezistenței vasculare sistemice.52-07 Acest lucru poate necesita întreruperea temporară sau permanentă a antagoniștilor p-adrenergici și a inhibitorilor ECA, din cauza efectelor lor inotrope negative la pacienții sever compromis. Utilizarea nitraților și adăugarea de hidralazină pot fi deosebit de eficiente în restabilirea compensării cu vasodilatatoare orale după perfuzia prelungită inotropă.07

Cu toate acestea, există o populație în creștere de pacienți, pentru care ajustările multiple ale terapiei orale au devenit inadecvate pentru a menține lipsa de congestie cu funcție renală adecvată. Mulți dintre acești pacienți sunt cei la care insuficiența ventriculară dreaptă a devenit proeminentă și sindromul cardiorenal este manifest. Perfuziile inotrope

intravenoase continue au fost recunoscute ca îngrijiri paliative până la moarte pentru o populaţie de aceşti pacienţi (vezi capitolul 01). Această terapie a fost asociată cu complicaţii frecvente de la cateterele permanente şi cu sepsis.08 De obicei sunt necesare doze crescătoare, iar speranţa de supravieţuire este mai mică de 50% în următoarele 3 până la 0 luni. În cazuri rare, totuşi, pacienţii au rămas stabili la doze moderate şi au fost ocazional înţărcaţi complet de suportul inotrop mai târziu. Pentru majoritatea pacienţilor, ultimul capitol din viaţa lor cu insuficienţă cardiacă este mai lin şi mai confortabil dacă nu sunt legaţi de o perfuzie continuă acasă.

Agenţi inotropi specifici

Dobutamina. Agentul inotrop cel mai frecvent utilizat în timpul spitalizării pentru insuficienţă cardiacă este dobutamina, agent care stimulează receptorii p-adrenergici cu efect redus asupra receptorilor a-adrenergici, astfel încât contractilitatea este crescută cu vasodilataţia periferică şi pulmonară. Dobutamina a fost introdusă ca alternativă la dopamină, una care producea mai puţină tahicardie, dar nu afectează receptorii dopaminergici. Studiile timpurii necontrolate au demonstrat debitul cardiac crescut cu presiunile de umplere scăzute. Rezervele miocardice de adenozin trifosfat s-au dovedit a fi îmbunătăţite după o perioadă scurtă de terapie cu dobutamina şi, uneori, beneficiul simptomatic a persistat.09 O mare parte din acest beneficiu a fost atribuită potenţarii diurezei atunci când mai puţine opţiuni erau disponibile pentru îmbunătăţirea terapiei diuretice.

Frecvenţa cardiacă este crescută constant în timpul tratamentului cu dobutamina, în special la pacienţii cu fibrilaţie atrială. Tahiaritmiile atriale şi ventriculare şi simptomele ischemiei sunt crescute în timpul tratamentului cu dobutamina pentru insuficienţa cardiacă decompensată. O comparaţie a dobutaminei cu nesiritida a evidenţiat creşterea contracţiilor ventriculare premature, episoade de tahicardie ventriculară nesusţinută şi semne care îndeplineau criteriile pentru diagnosticul de proaritmie.70

Atunci când terapia cu dobutamina este considerată justificată în ciuda acestor riscuri, trebuie utilizată cea mai mică doză posibilă pentru a obţine efectul dorit. Creşterea diurezei şi îmbunătăţirea funcţiei renale pot fi observate la doze de 1 până la 2 gg/kg/min. Tratamentul pentru hipoperfuzie mai severă necesită de obicei doze mai mari. Pacienţii care primesc perfuzii de întreţinere cronică prezintă, în general, tahifilaxie şi necesită creşterea dozelor în timp. Cu toate acestea, poate exista un beneficiu mic de la creşterea dozei peste 10 gg/kg/min, iar alte terapii ar trebui adăugate sau înlocuite pe măsură ce doza se apropie de 15 gg/kg/min. O excepţie poate fi la pacienţii cu hipotensiune arterială în timpul terapiei cronice cu antagonişti p-adrenergici. Dobutamina este adesea adecvată pentru îmbunătăţirea debitului cardiac în această situaţie, dar pot fi necesare doze mai mari decât de obicei.71

Ocazional, pacienţii care iau dobutamina pentru perioade prelungite de multe săptămâni pot dezvolta o hipersensibilitate la eozinofilă care se manifestă de obicei printr-un număr crescut de eozinofile circulante şi, uneori, de asemenea, la nivelurile de eozinofile din urină.

Aceasta poate lua forma unei erupţii cutanate, dar de o importanţă mai mare, miocardita eozinofilă a fost găsită în inimile explantate la aproximativ 15% dintre pacienţii care au primit perfuzii cronice înainte de transplantul cardiac.

Dopamina. Dopamina stimulează receptorii p, receptorii a și receptorii dopaminergici care provoacă vasodilatație în vascularizația renală și periferică. La doze de 3 gg/kg/min sau mai puțin, dopamina este predominant vasodilatatoare. Receptorii dopaminergici sunt copleșiți de stimularea a-adrenergică atunci când dozele de dopamină ajung la 5 gg/kg/min sau când se administrează alți presori vasoconstrictori. Dopamina provoacă, de asemenea, eliberarea de norepinefrină de la terminalele nervoase, care ea însăși stimulează receptorii a- și p și crește nivelurile circulante de norepinefrină.

Datorită efectului asupra receptorilor dopaminergici la modelele animale, conceptul de „dopamină în doză renală" la 1 până la 3 gg/kg/min a fost popular. Pentru pacienţii cu disfuncție renală și circulație normală, este controversat dacă această terapie îmbunătățește în mod specific funcția renală. La pacienţii cu insuficienţă cardiacă, orice doză de dopamină poate avea efecte hemodinamice sistemice prin creşterea debitului cardiac și scăderea rezistenţei vasculare sistemice. Beneficiul dopaminei în doze mici de a îmbunătăţi diureza și funcția renală este similar clinic cu cel al dobutaminei la aceleași doze. În mod similar, pot fi observate și tahiaritmii și episoade ischemice chiar și la doze mici.

Dopamina este o alegere bună pentru terapie în situații în schimbare rapidă în care inotropia modestă și vasodilatația pot fi adecvate, dar poate fi necesar un sprijin presor suplimentar, în măsura în care acest lucru poate fi realizat prin creşterea dozei. Când necesitatea inițială este susținerea tensiunii arteriale, dopamina trebuie începută la o doză de cel puţin 4 gg/kg/min. În mod similar, atunci când pacienţii sunt înțărcați de la utilizarea dopaminei ca agent presor, poate fi necesară întreruperea acesteia odată ce este atinsă o doză de 3 gg/kg/min, deoarece înțărcarea treptată prin doze mai mici poate provoca vasodilatație și hipotensiune arterială. Există puține dovezi care să susțină adăugarea dopaminei la dobutamina pentru îmbunătățirea funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă și ar fi de așteptat să crească riscul de aritmii și ischemie.

Milrinone. Amrinona, milrinona și inhibitorii fosfodiesterazei duc la niveluri crescute de adenozin monofosfat ciclic prin inhibarea defalcării acestuia, mai degrabă decât prin creșterea producției prin stimularea receptorilor p. Acești agenți pot acționa apoi sinergic cu agenți p-adrenergici pentru a obține o creștere suplimentară a debitului cardiac decât o face oricare dintre agenții singuri. Ele pot fi, de asemenea, mai eficiente decât stimularea receptorilor p-adrenergici pentru a crește debitul cardiac atunci când au fost administrați agenți de blocare p în exces. Inhibarea fosfodiesterazei crește contractilitatea și provoacă vasodilatație marcată. Gradul în care debitul cardiac crește și rezistența vasculară sistemică scade este semnificativ

644 variabilă, astfel încât unii pacienţi prezintă o vasodilataţie predominantă. Există astfel o incidență semnificativă a hipotensiunii cu I milrinona, spre deosebire de

dobutamina, care cauzează rareori hipotensiune arterială, cu excepția stărilor vasodilatatoare neapreciate precum sepsisul. Într-un studiu cu pacienți spitalizați cu insuficiență cardiacă și o tensiune arterială inițială medie de 120 mm Hg, 10% dintre pacienții CH 43 au dezvoltat hipotensiune arterială semnificativă clinic, care a fost un procent mai mare decât în rândul celor care au primit placebo.

Milrinona a fost asociată cu o creștere puțin mai mică a frecvenței cardiace decât dobutamina și dopamina.72 Ca și ceilalți agenți inotropi intravenosi, totuși, milrinona crește frecvența tahiaritmiilor atriale și ventriculare și a evenimentelor ischemice. Un studiu de perfuzie de 48 de ore cu milrinonă în timpul spitalizării cu insuficiență cardiacă a provocat semnificativ mai multe evenimente adverse decât placebo; aceste evenimente au inclus tahiaritmii atriale și ventriculare, stop cardiac și infarct miocardic.39

Utilizarea milrinonei pentru stabilizarea pe termen scurt este complicată de timpul de înjumătățire prelungit. Spre deosebire de timpii de înjumătățire farmacologic al dopaminei și dobutaminei, care sunt în minute, timpul de înjumătățire prin eliminare al milrinonei este de aproximativ 2,5 ore, iar timpul de înjumătățire fiziologic este mai aproape de 6 ore. Deși terapia în bolus a fost recomandată inițial, milrinona este frecvent utilizată fără bolus pentru a evita efectele inițiale rapide, la doze de până la 0,01 gg/kg/min. Medicamentul este apoi titrat la efectul hemodinamic dorit, în trepte ale celor mai mici doze posibile, până la maximum 0,75 gg/kg/min. Deoarece medicamentul este excretat pe cale renală, se recomandă ajustarea dozei. În cazul scăderii funcției renale, care apare frecvent în insuficiența cardiacă, efectele se acumulează și persistă pe o perioadă mai lungă de timp. Când milrinona este întreruptă după câteva zile, timpul de înjumătățire fiziologic pare să depășească adesea 12 sau chiar 18 ore. Ca urmare, clinicienii consideră frecvent că pacienții au tolerat înțărcarea de la acest agent, dar apoi pacienții se deteriorează după transferul din unitatea de terapie intensivă sau externarea acasă. Prin urmare, este și mai important pentru acest inotrop ca perfuzia să fie întreruptă cu observarea suplimentară a echilibrului fluidelor și a perfuziei timp de cel puțin 48 de ore înainte de externarea din spital.

Deoarece milrinona a fost studiată în studii sub formă orală, se cunosc mai multe despre efectele pe termen lung ale acestui agent decât despre celelalte medicamente inotrope intravenoase utilizate în prezent. În timpul utilizării cronice, ratele mortalității din insuficiență cardiacă și ale morții subite au fost crescute în comparație cu placebo, fără ameliorarea semnificativă a simptomelor. această observație a ridicat speculații că inhibitorii fosfodiesterazei ar putea accelera declinul hemodinamic.

Pacienții care așteaptă transplantul cardiac pot fi susținuți cu perfuzii prelungite de milrinonă, fie singură, fie în combinație cu dobutamina, atunci când dobutamina nu mai asigură stabilizarea suficientă a funcției organelor preoperator74. Unele centre furnizau anterior perfuzii inotrope intermitente în ambulatoriu, dar această practică nu are nicio bază de dovezi și nu este aprobată.

Epinefrină și norepinefrină. Epinefrina și norepinefrina sunt agoniști completi ai receptorilor p, spre deosebire de dopamina și dobutamina. Acești agenți pot oferi un

sprijin suplimentar semnificativ inotrop și al tensiunii arteriale pentru o intervenție de salvare a vieții pe termen scurt într-un interval de minute până la ore înainte de terapia definitivă. Deși norepinefrina este în mod obișnuit confundată cu fenilefrina (Neo-Synephrine), atât norepinefrina, cât și epinefrina stimulează receptorii P-adrenergici de tip 1 și receptorii a-adrenergici, crescând contractilitatea, frecvența cardiacă și rezistența vasculară periferică, promovând în același timp aritmiile cardiace și ischemia. (Fenilefrina este un agent vasoconstrictor pur.) Insuficiența renală, insuficiența hepatică și gangrena pot rezulta din utilizarea acestor agenți, care nu trebuie administrați decât în situații de urgență adevărate. Epinefrina are mai multă afinitate pentru receptorii p de tip 2, care sunt vasodilatatori, decât norepinefrina și, prin urmare, este puțin mai puțin probabil să provoace necroză tisulară din vasoconstricție intensă, deși ambii sunt vasoconstrictori profundi corespunzători pentru terapia șocului vasodilatator. Există ample dovezi anecdotice care duc la termenul „hrănit cu leto” pentru norepinefrină.

Când hipotensiunea letală este iminentă, epinefrina sau norepinefrina sunt utilizate la o doză inițială de 1 gg/min, neexprimată de obicei ca doză pe kilogram. Înainte de acest punct, injectarea a 0,25 mg de epinefrină din căruciorul cu coduri poate oferi câteva minute de stabilizare timp în care să se facă planuri mai definitive pentru sprijinul circulator sau orchestrarea sfârșitului vieții. Pentru a menține supraviețuirea pentru perioade scurte de minute până la terapia definitivă, bolusurile de calciu pot fi utile, în special în prezența unor afecțiuni care pot scădea în mod acut calciul seric, cum ar fi transfuzia, dializa sau bypass-ul cardiopulmonar. Contractilitatea crește rapid cu creșterea concentrației de calciu circulant.75 Această terapie este foarte aritmogenă și poate exacerba necroza miocardică în curs; prin urmare, nu trebuie menținută.

Vasopresina. Vasopresina este utilizată din ce în ce mai mult pentru potențarea efectelor catecolaminelor la pacienții care rămân sever hipotensivi, cu tensiuni arteriale sistolice de 60 până la 70 mm Hg, în ciuda suportului presor în doze mari. Această experiență este derivată din managementul postoperator timpuriu după transplantul cardiac sau inserarea dispozitivelor de suport mecanic.76-77 Unii pacienți care au fost cel mai compromis preoperator dezvoltă vasoplegie profundă, cu stări de rezistență vasculară sistemică scăzută ale sindromului de răspuns inflamator sistemic. Vasopresina a fost utilizată pe perioade de la ore până la zile, în doze de 0,05 până la peste 0,1 U/min. La aceste doze, pacienții care primesc deja norepinefrină au frecvent creșteri suplimentare de 30 mm Hg ale tensiunii arteriale sistolice.76'77 Deși vasopresina este considerată un hormon antidiuretic, utilizarea sa în situații critice este uneori asociată cu diureza apoasă profundă care se inversează după întreruperea medicamentului. Fiind un hormon vasoconstrictor puternic, vasopresina poate contribui la leziuni ischemice și necroza organelor și membrelor în timpul utilizării altor agenți vasoconstrictori.

REEVALUARE

Evaluarea în serie și ajustările în terapie conduc de obicei la rezolvarea decompensării acute care a dus la spitalizarea pentru insuficiență cardiacă. La pacienții afectați, accentul se mută treptat către reproiectarea regimului ambulatoriu pentru stabilizare. Pe lângă redirecționarea terapiilor farmacologice și a dispozitivelor de stimulare, spitalizarea oferă o oportunitate valoroasă de a revizui și revizui prognosticul individual pentru calitatea pe termen lung și durata de supraviețuire.

Creșterea suportului

O mică minoritate de pacienți prezintă o deteriorare rapidă a stării circulatorii și hipoperfuzie care pune viața în pericol, din care supraviețuirea poate fi posibilă numai cu o intervenție rapidă și agresivă. Este esențial ca medicii să recunoască necesitatea unui ritm accelerat de evaluare și decizie în aceste situații. Scopul în aceste cazuri este de a stabiliza pacientul până la un punct în care se pot lua decizii cu privire la terapia chirurgicală definitivă, cum ar fi suportul mecanic, sau până când poate apărea recuperarea spontană, ca la adulții tineri cu miocardită fulminantă.5

Situația pacientului care necesită o creștere rapidă a sprijinului este descrisă ca nivelul „crash and burn" în clasificarea în evoluție a pacienților luați în considerare pentru suport circulator mecanic.53 Dovezile acestei situații includ, de obicei, mai mult de unul dintre următoarele: tensiune arterială sistolică menținută sub 75 mm Hg, indice cardiac persistent sub 1,5 până la 1,8 L/min/m, nivel de acidoză sistemică cu progresie a acidozei lactate pozitive. „șoc hepatic" cu nivelurile transaminazelor crescând la mii de unități pe litru, obturație și anurie.

Dopamina este cel mai frecvent medicament de primă linie administrat în această situație, dar dacă situația nu se ameliorează în câteva minute, escaladarea ar include un sprijin inotrop mai intens cu epinefrină la doze crescânde. Vasopresina este de asemenea adăugată frecvent, așa cum sa discutat anterior în secțiunea „Agenți inotropi specifici". Pentru pacientul cu o sănătate altfel robustă, consultarea cu privire la opțiunile chirurgicale trebuie obținută imediat. Rolul pompei cu balon intraaortic pentru stabilizarea intermediară a fost stabilit pentru șocul cardiogen cauzat de infarctul miocardic acut; pompa este de obicei introdusă în timp ce alte terapii sunt în curs de desfășurare în suita de cateterism cardiac. Când poate fi efectuată rapid, inserarea pompei cu balon pare rezonabilă pentru alte cazuri de șoc cardiogen cu boală coronariană subiacentă.78 Pentru șocul cardiogen de alte cauze, rolul său este mai puțin clar, iar planurile de inserare nu ar trebui să diminueze progresul către o intervenție mai definitivă. Unii experți susțin utilizarea sa pentru stabilizarea terapiei medicale și a anesteziei indiferent de cauză, în timp ce alții consideră că oferă puține beneficii pentru pacienții fără boală coronariană epicardică și, în plus, crește riscul de complicații vasculare și infecțioase.

Ratele slabe de supraviețuire, cu incidențe mari de insuficiență multiorgană și infecții, sunt din ce în ce mai recunoscute în rândul pacienților care sunt supuși implantării de dispozitive de asistență ventriculară durabilă pentru condiții instabile. Cei mai mulți dintre acești pacienți sunt acum considerați în schimb pentru dispozitive de asistență temporară,

ca o „punte” către o decizie cu privire la un dispozitiv implantabil sau, în unele cazuri, la recuperarea după miocardita fulminantă. Strategia „bridge-to-bridge” oferă, de asemenea, oportunități cruciale pentru a evalua mai bine candidatura medicală a pacienților pentru intervenții agresive, factorii psihosociali critici pentru un rezultat bun și preferințele pacientului cu privire la intervenția extremă în comparație cu concentrarea pe confort și acceptarea sfârșitului iminent al vieții. Utilizarea dispozitivelor de asistență circulatorie în insuficiența cardiacă este discutată în capitolul 47.

Transplantul cardiac și suportul circulator mecanic, fie ca punte către transplant, fie ca terapie „destinație” permanentă, nu sunt adesea adecvate (vezi capitolele 54 și 55). Majoritatea pacienților internați cu insuficiență cardiacă sunt vârstnici, cu o vârstă medie de aproximativ 75 de ani și au multiple afecțiuni comorbide care exclud rezultate bune cu intervenția chirurgicală.1-79 La acești pacienți, sprijinul care ar trebui escaladat este sprijinul uman manifestat de personalul medical plin de compasiune și serviciile de consultanță de susținere pentru pacient și familie. În ciuda conotației negative a „insuficienței” cardiace, mulți pacienți și familii au nevoie de consiliere pentru a-i recunoaște prognosticul prost și opțiunile limitate pentru terapiile salvatoare. Indiferent dacă sunt anticipate zile sau săptămâni de viață, provocarea este să lucrezi cu ei pentru a defini și a atinge obiective semnificative pentru timpul rămas.

PLANIFICAREA EXTERIEILOR DE LA SPITAL

Majoritatea pacienților internați cu insuficiență cardiacă nu au ajuns la sfârșitul vieții; în schimb, ele pot fi stabilizate pentru a reveni la un nivel rezonabil de funcție într-un regim oral conceput pentru a menține stabilitatea. În serii neselectate, totuși, 30% până la 50% dintre pacienții externați cu diagnostic de insuficiență cardiacă sunt internați din nou în următoarele 3 până la 6 luni.1 Nerespectarea criteriilor de externare contribuie la această rată de reinterne.80 Există o presiune continuă pentru reducerea duratei șederii, în special atunci când pacienții depășesc punctul de rambursare general recunoscut pentru „5 zile” de rambursare. Cu toate acestea, internările pentru mai puțin de 3 zile reprezintă de obicei pacienți care nu au avut nevoie de internare, dar ar fi putut fi gestionați la domiciliu prin contact zilnic și teste de sânge repetate pentru electroliți și funcție renală. Indiferent de durata sejurului, externarile premature nu economisesc bani, in masura in care ultima zi a primei internari consuma mai putine resurse decat prima zi de reinternare, iar reinternerile in termen de 30 de zile pot sa nu fie rambursate.

Criteriile pentru evacuare includ starea fluidă stabilă, tensiunea arterială și funcția renală în regimul oral planificat pentru cel puțin 24 de ore (Tabelul 43-6). Pacienții trebuie să nu prezinte dispnee sau hipotensiune arterială simptomatică în timp ce sunt în repaus, se spală și merg pe secție. Pacienții cărora li s-a administrat agenți inotropi intravenos trebuie supravegheați cel puțin 48 de ore după înțărcare în caz de inadecvare a mascării sau intolerabilitate a regimului de evacuare.

Proiectarea regimului oral

Luarea în considerare a componentelor regimului de descărcare ar trebui să influențeze terapia de îndată ce pacientul a răspuns la intervențiile inițiale. Pentru pacienții care au mai fost internați în spital, întrebarea „Cum va fi diferită de această dată?” ar trebui de asemenea intrebat.

După cum sa discutat în capitolul despre terapia cu diuretice (vezi capitolul 44), dozele de diuretice mai mici sunt necesare pentru a menține echilibrul de lichide decât pentru a obține pierderea netă de lichide. Pe măsură ce diureticele intravenoase sunt întrerupte, titrarea diureticelor orale ar trebui să declanșeze întreruperea unei „scări mobile” de substituție cu potasiu.

TABELUL 43—6 Criterii de externare pentru spitalizare cu insuficiență cardiacă

Obiectivele stării clinice

Obținerea greutății uscate

Definiția blood pressure range

Mersul pe jos fără dispnee sau amețeală

Obiective de stabilitate

24 de ore fără modificări ale regimului oral pentru insuficiență cardiacă

>48 de ore fără agenți inotropi intravenosi, dacă sunt utilizați

Chiar și echilibrul de lichide asupra diureticelor orale

Funcția renală stabilă sau în curs de îmbunătățire

Regimul de descărcare

Doza estimată de diuretic, cu plan pentru prima escaladare, dacă este necesar

Inhibitor ECA/ARA sau contraindicație documentată

Ș-Blocker doza de externare, planuri de inițiere în ambulatoriu, sau docu

contraindicatie mentata

Anticoagularea pentru fibrilația atrială, dacă nu este contraindicată

Educația pacientului/familiei

Restricție de sodiu

Limitarea fluidelor dacă este indicată

Programul de medicație

Efectele medicamentelor

Rețetă de exerciții fizice

Monitorizarea simptomelor și greutăților

Instrucțiuni privind când și pe cine să apelați

Apel programat către pacient în 3 zile

Programare la clinică în termen de 10 zile și informații transmise medicului de monitorizare

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină.

646 în favoarea dozării regulate. Dacă spironolactona urmează să fie adăugată la regimul de acasă, aceasta ar trebui începută cu câteva I zile înainte de externare și trebuie luată o precauție extremă pentru a evita hiperkaliemia, deoarece potențialul medicamentului de a înrăutăți funcția renală și de a crește nivelul de potasiu poate să nu fie evident timp de câteva zile.81

CH 43 Inhibitorii ECA nu ameliorează de obicei simptomele acute ale insuficienței cardiace și pot compromite efectiv diureza eficientă.82 Beneficiul lor în reducerea remodelării, a evenimentelor ischemice, a fibrilației atriale și a evenimentelor de insuficiență cardiacă este experimentat pe termen lung (vezi capitolul 45). Pacienții stabili anterior cu inhibitori ai ECA cu acțiune prelungită ar trebui să continue acele doze în spital, așa cum este tolerat. Când inhibitorii ECA sunt slab tolerați – tensiunea arterială sistolica este frecvent sub 80 mm Hg sau este prezentă hipotensiune arterială simptomatică – captoprilul este frecvent preferat inhibitorilor ECA cu acțiune mai lungă.83 În funcție de populația de referință, până la 30% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă avansată pot să nu poată tolera acești inhibitori ai ECA sau hipotensiune renală severă. regimul obișnuit este hidralazină, 25 până la 150 mg de trei până la patru ori pe zi și izosorbid dinitrat oral, 10 până la 80 mg de trei ori pe zi. Deși inhibitorii ECA s-au dovedit a fi superiori la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II, Veterans Administration Cooperative Vasodilator -Heart Failure Trial II (V-HeFT II) a demonstrat rate echivalente de supraviețuire cu enalapril și cu hidralazină și nitrați în clasa III și clasa IV insuficiență cardiacă. Când hidralazina nu este tolerată, vasodilatația poate fi realizată și cu doze mari de nitrați orali. În prezent, nu există un regim acceptat pentru pacienții care nu pot tolera inhibitorii ECA, hidralazina sau nitrații.

Adăugarea combinației hidralazină-nitrat la regimurile cu inhibitor ACE/blocant al receptorilor angiotensinei (BRA) trebuie luată în considerare atunci când simptomele de clasa III sau IV persistă la pacienții afro-americani, pentru care a fost demonstrată o îmbunătățire substanțială atât a funcției, cât și a supraviețuirii în studiul African American Heart Failure Trial (A-HeFT) (vezi capitolul 49)86. populațiile pot duce adesea la îmbunătățirea clinică64, dar nu a fost studiat definitiv.

Blocantele P-adrenergice trebuie continuate în doze tolerate anterior pentru pacienții internați cu retenție de lichide, dar fără dovezi de hipoperfuzie (profil B).

Dacă au început sau au crescut recent, acești agenți trebuie opriți sau scazuți până când retenția de lichide este tratată eficient. Blocantele P-adrenergice trebuie, în general, diminuate sau oprite la pacienții la care hipoperfuzia este evidentă, în special dacă se ia în considerare terapia cu agenți inotropi intravenosi.

Inițierea blocantelor P-adrenergice nu este recomandată în timpul spitalizării pentru decompensarea insuficienței cardiace atunci când hipoperfuzia6 a fost proeminentă sau a fost utilizată terapia inotropă intravenoasă. Cu toate acestea, majoritatea pacienților internați în profilul B pot fi supuși inițierii cu prudență a terapiei cu P-blocante în spital odată ce starea fluidelor a fost stabilizată, dacă tensiunea arterială nu a fost scăzută.87 Terapia cu P-blocante determină inițial creșterea presiunii de umplere și reducerea debitului cardiac; prin urmare, pacienții ar trebui să aibă o marjă hemodinamică suficientă pentru a tolera această provocare.

Lipsa de încredere în respectarea în ambulatoriu a urmăririi nu este un motiv întemeiat pentru inițierea prematură a acestor agenți înainte de externare la pacienții cu compensare slabă, deoarece o supraveghere atentă va continua să fie necesară. În timpul titrarii medicamentelor pe cale orală înainte de externare, ar trebui evitati parametrii liberali de reținere a dozelor pentru tensiune arterială scăzută. Adesea se presupune că un regim este bine tolerat, dar de fapt nu a fost administrat. Efectele vasoconstricției de rebound și ale stimulării neurohormonale în timpul administrării neregulate a medicamentelor pot complica tranziția la același regim la domiciliu.

Dispozitivele implantabile pentru defibrilare sunt indicate numai la pacienții care au așteptări rezonabile de supraviețuire cu stare funcțională bună pentru mai mult de 1 an (vezi capitolul 47).88 În rândul populațiilor mari ale comunității, rata mortalității în decurs de 1 an de spitalizare pentru insuficiență cardiacă este de 20% până la 35% după prima astfel de spitalizare și mai mult de 40% după rehospitalizare renală pentru insuficiență cardiacă cronică89 În plus, implantarea de cardioverter-defibrilatoare pentru prevenirea primară a morții subite este contraindicată la pacienții cu simptome de insuficiență cardiacă de clasa IV, cu excepția pacienților ambulatori cu probabilitate mare de a beneficia de terapia de resincronizare.88 În momentul spitalizării pentru insuficiență cardiacă, simptomele apar prin definiție de repaus la clasa IV sau minime. Astfel, până când stabilitatea clinică cu clasa a III-a sau starea funcțională mai bună nu a fost demonstrată după externarea din spital, cardioverter-defibrilatoarele implantabile nu trebuie de obicei luate în considerare pentru prevenirea primară a morții subite. Terapia de resincronizare cardiacă este indicată la pacienții selecționați cu simptome severe, care sunt totuși ambulatori cu regimul medical oral stabil. Răspunsurile clinice bune sunt cel mai probabil la pacienții cu durata QRS inițială mai mare de 150 msec; acestea au apărut rar la pacienții care au necesitat recent terapie inotropă intravenoasă.90 În funcție de probabilitatea generală de răspuns clinic și de preferințele pacienților cu privire la modul de deces și șocuri inadecvate, dispozitivele de resincronizare cardiacă fără capacitate de defibrilare pot fi adesea adecvate.91

Educarea pacientului înainte de externare

Educația pacientului ar trebui să aibă loc pe toată durata spitalizării, cu accent special pe aportul de sare și lichide, programul de medicație și conceptul de regim diuretic flexibil.92-94 Participarea la ritualul de măsurare zilnică a greutății și a aportului și debitului realizează conceptele de echilibru de lichide. Deși spitalizarea este considerată un adevărat „moment de învățare”, de prea multe ori informațiile despre externare sunt furnizate rapid pe măsură ce pacienții își împachetează lucrurile. Pe lângă informații despre ceea ce nu ar trebui să facă, pacienții au nevoie de informații pozitive cu privire la activitățile pe care le pot desfășura, întărindu-le că ar trebui „să se mențină uscat, să rămână activi și să își păstreze obiectivele”. Pacienții trebuie să înțeleagă în mod specific ce schimbări necesită un apel către echipa lor de îngrijire și care necesită un apel la 911.

Trasarea cursului

Pentru unii pacienți cu insuficiență cardiacă, spitalul este singurul loc în care cursul lor cu insuficiență cardiacă este revizuit și discutat. Poate fi dificil de evaluat prognosticul pe termen scurt al pacientului la momentul internării, când pacienții par adesea mai fragili decât la externare. Cu toate acestea, pe măsură ce starea clinică răspunde sau nu răspunde, în special după spitalizări multiple, prognosticul general devine mai evident în momentul externării, atât pentru medici, cât și pentru personalul de îngrijire.95

Aproape 60% dintre pacienții externați din spitalizare pentru insuficiență cardiacă sunt readmiși în următoarele 6 luni. Dintre aceste reinterne, proporția pentru insuficiență cardiacă este de aproximativ jumătate după prima internare și crește după aceea.96 Factorii de risc pentru readmisie sunt similari cu cei pentru spitalizare pentru insuficiență cardiacă în general. Nivelul BUN, nivelul BNP și tensiunea arterială sistolica au fost predictori puternici ai mortalității în spital și, de asemenea, contribuie la riscul de evenimente legate de insuficiență cardiacă după externare.79- Scorul de risc ESCAPE a fost conceput special din informațiile de la externare pentru a determina riscul de deces sau readmis în decurs de 6 luni și include nivel ridicat (>500 pg/mL)NP (>500 pg/mL) niveluri ridicate (>40 mg/dl) și mai mari (>90 mg/dl), doză de diuretic (>240 mg furosemid sau >120 mg torsemid), nivel scăzut de sodiu seric (<130 mEq/l), incapacitatea de a tolera terapia p-blocante, distanță scurtă de mers de 6 minute (<300 de picioare), nevoia de resuscitare cardio-pulmonară sau în timpul spitalizării, nevoia de resuscitare peste 70 de ani.

Reevaluarea la 1 lună după externarea din spital este o oportunitate pentru rafinarea ulterioară a prognosticului și a planurilor.32,34 Pacienții cu dovezi persistente sau recurente de congestie la 1 lună sunt susceptibili de a avea capacitatea funcțională și calitatea vieții în scădere și prezintă un risc de peste două ori mai mare de deces sau readmisie decât cei care rămân liberi de congestie32. riscul cel mai mare. Pentru majoritatea pacienților, totuși, un timp de supraviețuire estimat la mai puțin de 1 an ar trebui să determine o revizuire a obiectivelor generale ale terapiei. Există o mare variație între pacienți în preferința lor pentru calitatea vieții față de durata vieții, chiar și în boala avansată, iar acestea se pot schimba între internare și ambulatoriu. Această tranziție de a se concentra asupra calității vieții ar trebui să aibă loc treptat, înainte de prezentarea unui meniu specific de resuscitare, deși conceptul de a permite moartea naturală poate fi

introdus în detrimentul unei liste de proceduri „Nu”. Mulți pacienți își doresc timp adecvat pentru a aborda preocupările la domiciliu, cum ar fi planificarea financiară sau reconcilierea familiei. Mulți pacienți își fac griji cu privire la modul în care poate apărea moartea și dacă va fi dureroasă. Discuțiile facilitate de echipele de îngrijiri paliative pot oferi confort și liniște în ceea ce privește ameliorarea simptomelor terminale, precum și disponibilitatea consilierii extinse pentru deces pentru membrii familiei.

Planul de externare necesită ca pacientul să aibă o programare de urmărire, de obicei în primele 7 până la 14 zile. Deși se presupune că această cerință transferă responsabilitatea medicului din exterior, transferul poate lăsa pacienții blocați la timp după externare. Contactul de urmărire ar trebui programat să aibă loc în primele zile în care pacientul este acasă, adesea de la o asistentă specializată. Pentru ca acest protocol să fie eficient, informațiile detaliate despre externare trebuie să fie transferate fără probleme către echipa de îngrijire în ambulatoriu.

CONTINUUM DE ÎNGRIJIRE PRIN COMUNITATE: DIRECȚII VITORIALE

Există mai multe domenii de spitalizare și rehospitalizare în care managementul se poate îmbunătăți în viitorul apropiat. Noile abordări pentru îmbunătățirea perfuziei renale pot permite o terapie mai definitivă pentru menținerea atât a funcției renale, cât și a echilibrului de lichide în spital și după externare, având în vedere faptul că sindromul cardiorenal este un factor neobosit al evenimentelor de insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, cea mai profundă intervenție care a afectat fiecare aspect al succesului pacientului cu insuficiență cardiacă a fost adunarea de echipe dedicate pentru educarea și conectarea cu pacienții, o abordare care a evoluat din programele de transplant cardiac și programele de cercetare clinică cu sprijin de personal subvenționat. Furnizorii includ nu numai medici și asistente specializate, ci și dieteticieni, farmaciști, asistenți sociali și servicii comunitare. Un astfel de management eficient este, totuși, disponibil pentru mai puțin de 5% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă.

Prețul insuportabil al spitalizărilor cu insuficiență cardiacă poate fi redus în mod clar cu o tehnologie mai bună de monitorizare a parametrilor fiziologici la domiciliu și de a lega pacientul cu furnizorii care partajează aceleași înregistrări electronice. Cu o susținere fermă, sistemul de îngrijire a sănătății se va maturiza pentru a sprijini rambursarea clinică și formarea concentrată pentru profesioniștii din domeniul sănătății, ambele fiind necesare pentru a reduce lacunele în managementul bolii insuficienței cardiace. O obligație suplimentară a specialiștilor în domeniu este aceea de a perfecționa triajul în așa fel încât soluțiile de înaltă tehnologie să poată fi oferite în continuare pacienților care vor obține cele mai multe beneficii. De asemenea, specialiștii trebuie să găsească curajul de a ghida alți pacienți printr-o încheiere naturală a bolii lor. Pe măsură ce pacienții și instituțiile medicale își recunosc responsabilitatea comună pentru gestionarea insuficienței cardiace, va fi din ce în ce mai „necesar un sat” pentru a susține pacienții dincolo de spitalizare pentru a se bucura de vieți semnificative în comunitățile lor.

REFERINȚE

Gheorghiade, M., & Pang, PS (2009). Sindroame de insuficiență cardiacă acută. J Am Coll Cardiol, 53, 557-573.

Yancy, CW, Lopatin, M., Stevenson, LW, și colab. (2006). Prezentarea clinică, managementul și rezultatele în spital ale pacienților internați cu insuficiență cardiacă acută decompensată cu funcție sistolică păstrată: un raport din baza de date a Registrului național de insuficiență cardiacă decompensată acută (ADHERE). J Am Coll Cardiol, 47, 76-84.

Sweitzer, NK, Lopatin, M., Yancy, CW, et al. (2008). Compararea caracteristicilor clinice și a rezultatelor pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție normală (> sau = 55%) față de cei cu fracții ușor reduse (40% până la 55%) și moderat până la sever (<40%). Am J Cardiol, 101, 1151-1156.

Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., et al. (2008). Linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008: Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă a ESC (HFA) și aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J, 29, 2388-2442.

McCarthy, RE, 3rd, Boehmer, JP, Hruban, RH, et al. (2000). Rezultatul pe termen lung al miocarditei fulminante în comparație cu miocardita acută (nonfulminantă). N Engl J Med, 342, 690-695.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare concentrată 2009: Ghidurile ACCF/ AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor. Tiraj, 119, 1977-2016.

Stevenson, LW și Perloff, JK (1989). Fiabilitatea limitată a semnelor fizice pentru estimarea hemodinamicii în insuficiența cardiacă cronică. JAMA, 261, 884-888.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2008). Factori identificați ca determinând internarea în spital pentru insuficiență cardiacă și rezultatele clinice: constatări din OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med, 168, 847-854.

Nohria, A., Tsang, SW, Fang, JC, et al. (2003). Evaluarea clinică identifică profiluri hemodinamice care prezic rezultate la pacienții internați cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 41, 1797-1804.

Drazner, MH, Hellkamp, AS, Leier, CV, et al. (2008). Valoarea evaluării clinicienilor a hemodinamicii în insuficiența cardiacă avansată. Procesul ESCAPE. Circ Heart Fail, 1, 170-177.

Drazner, MH, Hamilton, MA, Fonarow, G., şi colab. (1999). Relația dintre presiunile de umplere din dreapta și din stânga la 1000 de pacienți cu insuficiență cardiacă avansată. J Heart Lung Transplant, 18, 1126-1132.

Zema, MJ, Restivo, B., Sos, T., et al. (1980). Disfuncţie ventriculară stângă - manevra Valsalva la pat. Br Heart J, 44, 560-569.

Butman, SM, Ewy, GA, Standen, JR, și colab. (1993). Examen cardiovascular la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă: importanța repausului sau a distensiei venoase jugulare inductibile. J Am Coll Cardiol, 22, 968-974.

Maisel, AS, McCord, J., Nowak, RM, et al. (2003). Peptidă natriuretică de tip B la pat în diagnosticul de urgență al insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție redusă sau conservată. Rezultatele studiului multinațional „Respirația nu corectă". J Am Coll Cardiol, 41, 2010-2017.

Nguyen, VT, Ho, JE, Ho, CY și colab. (2008). Ecocardiografia portabilă oferă o evaluare rapidă a stării clinice a volumului. Am Heart J, 156, 537-542.

Zile, MR, Bennett, TD, St John Sutton, M., și colab. (2008). Tranziția de la insuficiența cardiacă cronică compensată la acută decompensată: perspective fiziopatologice obținute din monitorizarea continuă a presiunilor intracardiace. Circulaţie, 118, 1433-1441.

Setoguchi, S., Nohria, A., Rassen, JA, et al. (2009). Beneficiul potențial maxim al defibrilatoarelor implantabile în prevenirea morţii subite după internarea la spital din cauza insuficienței cardiace. Can Med J, 180, 611-616.

Nohria, A., Lewis, E. și Stevenson, LW (2002). Managementul medical al insuficienței cardiace avansate. JAMA, 287, 628-640.

Stevenson, LW și Tillisch, JH (1986). Menținerea debitului cardiac cu presiuni normale de umplere la pacienții cu insuficiență cardiacă dilatată. Circulation, 74, 1303-1308.

Stevenson, LW, Brunken, RC, Belil, D., și colab. (1990). Reducerea postsarcina cu vasodilatatoare si diuretice scade regurgitarea mitrala in timpul exercitiului vertical in insuficienta cardiaca avansata. J Am Coll Cardiol, 15, 174-180.

Rosario, LB, Stevenson, LW, Solomon, SD și colab. (1998). Mecanismul de scădere a insuficienței mitrale dinamice în timpul tratamentului insuficienței cardiace: importanța reducerii mărimii orificiului regurgitant. J Am Coll Cardiol, 32, 1819-1824.

Stevenson, LW, Tillisch, JH, Hamilton, M., și colab. (1990). Importanța răspunsului hemodinamic la terapie în prezicerea supraviețuirii cu fracția de ejecție mai mică sau egală cu 20% secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau neischemice. Am J Cardiol, 66, 1348-1354.

Rackley, CE, & Russell, RO, Jr. (1975). Funcția ventriculară stângă în boala coronariană acută și cronică. Annu Rev Med, 26, 105-120.

Wilson, JR, Reichek, N., Dunkman, WB, et al. (1981). Efectul diurezei asupra performanței ventriculului stâng defect la om. Am J Med, 70, 234-239.

Stevenson, L., Bellil, D., Grover-McKay, M., și colab. (1987). Efectele reducerii postsarcinii (diuretice și vasodilatatoare) asupra volumului ventriculului stâng și insuficienței mitrale în insuficiența cardiacă congestivă severă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 60, 654-658.

Palardy, M., Stevenson, LW, Tasissa, G., et al. (2009). Reducerea insuficienței mitrale în timpul terapiei ghidată de presiunile de umplere măsurate în studiul ESCAPE. Circ Heart Fail, 2, 181-188.

Guiha, NH, Cohn, JN, Mikulic, E., et al. (1974). Tratamentul insuficienței cardiace refractare cu perfuzie de nitroprusiat. N Engl J Med, 291, 587-592.

Kaye, DM, Lambert, GW, Lefkovits, J., et al. (1994). Dovezi neurochimice ale activării simpatice cardiace și ale creșterii turnover-ului norepinefrinei în sistemul nervos central în insuficiența cardiacă congestivă severă. J Am Coll Cardiol, 23, 570-578.

Johnson, W., Omland, T., Hall, C., et al. (2002). Activarea neurohormonală scade rapid după terapia intravenoasă cu diuretice și vasodilatatoare pentru insuficiența cardiacă de clasa IV. J Am Coll Cardiol, 39, 1623-1629.

Morley, D., & Brozena, SC (1994). Evaluarea riscului după profilul hemodinamic la pacienții care așteaptă transplantul cardiac. Am J Cardiol, 73, 379-383.

Aaronson, KD, Schwartz, JS, Chen, TM, et al. (1997). Dezvoltarea și validarea prospectivă a unui index clinic pentru a prezice supraviețuirea la pacienții ambulatori trimiși pentru evaluarea transplantului cardiac. Circulation, 95, 2660-2667.

Lucas, C., Johnson, W., Hamilton, MA, et al. (2000). Eliberarea de congestie prezice o supraviețuire bună, în ciuda simptomelor anterioare de clasa IV de insuficiență cardiacă. Am Heart J, 140, 840-847.

Binanay, C., Califf, RM, Hasselblad, V., et al. (2005). Studiul de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

Rogers, JG, Nohria, A., Hellkamp, A., și colab. (2007). Profilele clinice cald-uscate la 1 lună după spitalizarea IC pot fi utilizate pentru triajul în insuficiența cardiacă avansată [Rezumat]. J Am Coll Cardiol, 49.

Dormans, TP, van Meyel, JJ, Gerlag, PG și colab. (1996). Eficacitatea diuretică a furosemidului în doze mari în insuficiența cardiacă severă: injectare în bolus versus perfuzie continuă. J Am Coll Cardiol, 28, 376-382.

Brater, DC (1998). Terapie cu diuretice. N Engl J Med, 339, 387-395.

Channer, KS, McLean, KA, Lawson-Matthew, P., et al. (1994). Tratamentul diuretic combinat în insuficiența cardiacă severă: un studiu controlat randomizat. Br Heart J, 71, 146-150.

Elkayam, U., Tasissa, G., Binanay, C., et al. (2007). Utilizarea și impactul terapiei inotrope și vasodilatatoare la pacienții internați cu insuficiență cardiacă severă. Am Heart J, 153, 98-104.

O'Connor, C. OPTIME în procesul CHF (2003). Eur J Heart Failure, 2003: 5:9-12.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., şi colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Beohar, N., Erdogan, AK, Lee, DC și colab. (2008). Sindroame de insuficiență cardiacă acută și perfuzie coronariană. J Am Coll Cardiol, 52, 13-16.

Comitetul de Publicare pentru Investigatorii VMAC (Vasodilatație în Managementul ICC acută). (2002). Nesiritidă intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1531-1540.

Sackner-Bernstein, JD, Skopicki, HA și Aaronson, KD (2005). Risc de înrăutățire a funcției renale cu nesiritidă la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. Circulaţie, 111, 1487-1491.

Cataliotti, A., Boerrigter, G., Costello-Boerrigter, LC, et al. (2004). Peptida natriuretică cerebrală îmbunătățește acțiunile renale ale furosemidului și suprimă activarea aldosteronului indusă de furosemid în insuficiența cardiacă experimentală. Circulaţie, 109, 1680-1685.

McMurray, JJ, Teerlink, JR, Cotter, G., și colab. (2007). Efectele tezosentanului asupra simptomelor și rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută: studiile controlate randomizate VERITAS. JAMA, 298, 2009-2019.

Pang, PS, Konstam, MA, Krasa, HB și colab. (2009). Efectele tolvaptanului asupra ameliorării dispneei din studiile EVEREST. Eur Heart J, 30, 2233-2240.

Weinfeld, MS, Chertow, GM și Stevenson, LW (1999). Disfuncție renală agravată în timpul terapiei intensive pentru insuficiența cardiacă cronică avansată. Am Heart J, 138(2 Pt 1), 285-290.

Krumholz, HM, Chen, YT, Vaccarino, V., și colab. (2000). Se corelează și impactul asupra rezultatelor înrăutățirii funcției renale la pacienții cu vârsta > sau = 65 de ani cu insuficiență cardiacă. Am J Cardiol, 85, 1110-1113.

Mullens, W., Abrahams, Z., Francis, GS, et al. (2009). Importanța congestiei venoase pentru agravarea funcției renale în insuficiența cardiacă decompensată avansată. J Am Coll Cardiol, 53, 589-596.

Nohria, A., Hasselblad, V., Stebbins, A., et al. (2008). Interacțiuni cardiorenale: perspective din studiul ESCAPE. J Am Coll Cardiol, 51, 1268-1274.

Campbell, P., Drazner, MH, Kato, M., și colab. (2009). Nepotrivire dreapta-stânga în populația ESCAPE: discordanță între presiunile de umplere din dreapta și din stânga înainte și după terapie. J Card Fail, 15 (Supliment 6), S28.

Stevenson, LW, Dracup, KA și Tillisch, JH (1989). Eficacitatea terapiei medicale adaptate pentru insuficiența cardiacă congestivă severă la pacienții transferați pentru transplant cardiac urgent. Am J Cardiol, 63, 461-464.

Stevenson, L., Pagani, FD, Young, JB, et al. (2009). Profilurile INTERMACS ale insuficienței cardiace avansate: imaginea curentă. J Heart Lung Transplant, 28, 535-541.

Kovick, RB, Tillisch, JH, Berens, SC, et al. (1976). Terapia vasodilatatoare pentru insuficiența ventriculară stângă cronică. Circulation, 53, 322-328.

Stevenson, LW (1999). Terapie adaptată la obiectivele hemodinamice pentru insuficiența cardiacă avansată. Eur J Heart Fail, 1, 251-257.

Steimle, AE, Stevenson, LW, Chelimsky-Fallick, C., și colab. (1997). Eficacitatea hemodinamică susținută a terapiei, adaptată pentru a reduce presiunile de umplere la supraviețuitorii cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 96, 1165-1172.

Connors, AF, Jr., Speroff, T., Dawson, NV, și colab. (1996). Eficacitatea cateterismului cardiac drept în îngrijirea inițială a pacienților în stare critică. SUPORT Anchetatorii. JAMA, 276, 889-897.

Shah, MR, Hasselblad, V., Tasissa, G., et al. (2007). Analiza rapidă a peptidei natriuretice cerebrale și a troponinei I la pacienții internați cu insuficiență cardiacă decompensată (din studiul Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness trial). Am J Cardiol, 100, 1427-1433.

Yao, G., Freemantle, N., Calvert, MJ, și colab. (2007). Eficacitatea costurilor pe termen lung a terapiei de resincronizare cardiacă cu sau fără un cardioverterdefibrilator implantabil. Eur Heart J, 28(1), 42-51.

Kamath, SA, Drazner, MH, Tasissa, G., et al. (2009). Corelarea cardiografiei de impedanță cu măsurători hemodinamice invazive la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: substudiul

BioImpedance CardioGraphy (BIG) al studiului de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare (ESCAPE). Am Heart J, 158, 217-223.

Pierpont, GL, Cohn, JN și Franciosa, JA (1978). Terapia orală combinată cu hidralazină-nitrat în insuficiența ventriculară stângă. Echivalența hemodinamică cu nitroprusiatul de sodiu. Piept, 73, 8-13.

Massie, B., Chatterjee, K., Werner, J., et al. (1977). Avantajul hemodinamic al administrării combinate de hidralazină pe cale orală și nitrați neparenteral în terapia vasodilatatoare a insuficienței cardiace cronice. Am J Cardiol, 40, 794-801.

Cohn, JN (1990). Nitrații sunt eficienți în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice: punctul de vedere al protagonistului. Am J Cardiol, 66, 444-446.

Elkaryam, U. (1996). Nitrații în tratamentul insuficienței cardiace congestive. Am J Cardiol, 77, 41C-51C.

Colucci, WS, Elkayam, U., Horton, DP, et al. (2000). Nesiritida intravenoasă, o peptidă natriuretică, în tratamentul insuficienței cardiace congestive decompensate. Grupul de studiu Nesiritide. N Engl J Med, 343, 246-253.

Stevenson, LW (2003). Utilizarea clinică a terapiei inotrope pentru insuficiența cardiacă: privirea înapoi sau înainte? Partea I: perfuzii inotrope în timpul spitalizării. Circulation, 108, 367-372.

Binkley, PF, Starling, RC, Hammer, DF și colab. (1991). Utilitatea hidralazinei pentru a se retrage de la dobutamina în insuficiența cardiacă congestivă severă. Am J Cardiol, 68, 1103-1106.

Stevenson, LW (2003). Utilizarea clinică a terapiei inotrope pentru insuficiența cardiacă: privirea înapoi sau înainte? Partea a II-a: terapia inotropă cronică. Tiraj, 108, 492-497.

Unverferth, DA, Blanford, M., Kates, RE, et al. (1980). Toleranță la dobutamina după o perfuzie continuă de 72 de ore. Am J Med, 69, 262-266.

Silver, MA, Horton, DP, Ghali, JK, et al. (2002). Efectul nesiritidei versus dobutamina asupra rezultatelor pe termen scurt în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă acută decompensată. J Am Coll Cardiol, 39, 798-803.

Tsvetkova, T., Ferguson, D., Abraham, WT, și colab. (1998). Efecte hemodinamice comparative ale milrinonei și dobutaminei la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cronic cu carvedilol. J Card Fail, 4 (Supliment 1), 36.

Biddle, TL, Benotti, JR, Creager, MA și colab. (1987). Comparația intravenoasă a milrinonei și dobutaminei pentru insuficiența cardiacă congestivă secundară fie cardiomiopatiei ischemice, fie dilatative. Am J Cardiol, 59, 1345-1350.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. Grupul de cercetare PROMISE. N Engl J Med, 325, 1468-1475.

Miller, LW (1991). Dobutamina ambulatoriu pentru insuficiența cardiacă congestivă refractară: avantaje, tehnici și rezultate. J Heart Lung Transplant, 10, 482-487.

Lang, RM, Fellner, SK, Neumann, A., și colab. (1988). Contractilitatea ventriculară stângă variază direct cu calciul ionizat din sânge. Ann Intern Med, 108, 524-529.

Argenziano, M., Choudhri, AF, Oz, MC, et al. (1997). Un studiu prospectiv randomizat cu arginină vasopresină în tratamentul șocului vasodilatator după plasarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng. Circulation, 96(Suppl. 9), II-286-II-290.

Morales, DL, Gregg, D., Helman, DN, et al. (2000). Arginina vasopresină în tratamentul a 50 de pacienți cu șoc vasodilatator postcardiotomie. Ann Thorac Surg, 69, 102-106.

Norman, JC, Colley, DA și Igo, S. (1977). Indici de prognostic pentru supraviețuire în timpul pompării cu balon intra-aortic post-cardiotomie. J Thorac Cardiovasc Surg, 74, 709-713.

Fonarow, GC, Adams, KF, Jr., Abraham, WT, et al. (2005). Stratificarea riscului pentru mortalitatea în spital în insuficiența cardiacă acută decompensată: clasificarea și analiza arborelui de regresie. JAMA, 293, 572-580.

Ashton, CM, Kuykendall, DH, Johnson, ML și colab. (1995). Asocierea dintre calitatea îngrijirii pacientului internat și readmisia timpurie. Ann Intern Med, 122, 415-421.

Masoudi, FA, Gross, CP, Wang, Y., și colab. (2005). Adoptarea terapiei cu spironolactonă pentru pacienții în vârstă cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng în Statele Unite, 1998-2001. Tiraj, 112, 39-47.

Flapan, AD, Davies, E., Waugh, C., şi colab. (1991). Administrarea acută de captopril scade răspunsul natriuretic și diuretic la un diuretic de ansă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur Heart J, 12, 924-927.

Packer, M., Lee, WH, Yushak, M., și colab. (1986). Comparația dintre captopril și enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 315, 847-853. [Erratum, N Engl J Med 1986;315:1105.]

Kittleson, M., Hurwitz, S., Shah, MR, și colab. (2003). Dezvoltarea limitărilor circulator-renale ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei identifică pacienții cu insuficiență cardiacă severă și mortalitate precoce. J Am Coll Cardiol, 41, 2029-2035.

Cohn, JN, Johnson, G., Ziesche, S., și colab. (1991). O comparație a enalaprilului cu hidralazină-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 325, 303-310.

Taylor, AL, Ziesche, S., Yancy, C., și colab. (2004). Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 351, 2049-2057.

Gattis, WA și O'Connor, CM (2004). Inițierea carvedilolului înainte de externare la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă decompensată. Am J Cardiol, 93(9A), 74B-76B.

Epstein, AE, Dimarco, JP, Ellenbogen, KA, et al. (2008). ACC/AHA/HRS 2008 Ghid pentru terapia bazată pe dispozitiv a anomaliilor de ritm cardiac: rezumat. Ritmul inimii, 5, 934-955.

Setoguchi, S., Stevenson, LW și Schneeweiss, S. (2007). Spitalizările repetate prezic mortalitatea în populația comunitară cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 154, 260-266.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., și colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., și colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539-1549.

Albert, NM (2008). Îmbunătățirea aderenței la medicamente în bolile cardiovasculare cronice. Crit Care Nurse, 28(5), 54-64. [Quiz, Crit Care Nurse 2008;28(5):65.]

Albert, NM, Buchsbaum, R., & Li, J. (2007). Studiu randomizat al efectului educației video asupra utilizării asistenței medicale pentru insuficiență cardiacă, simptome și comportamente de autoîngrijire. Patient Educ Couns, 69, 129-139.

Koelling, TM, Johnson, ML, Cody, RJ, et al. (2005). Educația la externare îmbunătățește rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Tiraj, 111, 179-185.

Yamokoski, LM, Hasselblad, V., Moser, DK, et al. (2007). Predicția respitalizării și a decesului în insuficiența cardiacă severă de către medici și asistente ale studiului ESCAPE. J Card Fail, 13, 8-13.

Setoguchi, S. și Stevenson, LW (2009). Spitalizări la pacienții cu insuficiență cardiacă: cine și de ce? J Am Coll Cardiol, 54, 1695-1702.

Mebazaa, A., Gheorghiade, M., Pina, IL, et al. (2008). Recomandări practice pentru managementul prespital și precoce în spital al pacienților care prezintă sindroame de insuficiență cardiacă acută. Crit Care Med, 36 (Suppl. 1), S129-S139.

O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta A, et al. (2010). Triajul după spitalizare cu insuficiență cardiacă avansată: modelul de risc ESCAPE și scorul de externare. J Am Coll Cardiol, 55: 872-878.

Stevenson, LW, Hellkamp, AS, Leier, CV și colab. (2008). Schimbarea preferințelor de supraviețuire după spitalizare cu insuficiență cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 52, 1702-1708.

Goodlin, SJ (2009). Îngrijiri paliative în insuficiența cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 54, 386-396.

Roccaforte, R., Demers, C., Baldassarre, F., et al. (2005). Eficacitatea programelor cuprinzătoare de management al bolii în îmbunătățirea rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă. O meta-analiză. Eur J Heart Fail, 7, 1133-1144.

Moser, DK și Mann, DL (2002). Îmbunătățirea rezultatelor în insuficiența cardiacă: nu este neobișnuit dincolo de îngrijirea obișnuită. Circulation, 105, 2810-2812.

Russell, RO, Jr., Rackley, CE, Pombo, J., et al. (1970). Efectele creșterii umplerii ventriculare stângi. Presiunea la pacienții cu infarct miocardic acut. J Clin Invest, 49, 1539-1550.

CAPITOLUL 44

Managementul supraîncărcării de volum în insuficiența cardiacă

Stephen S. Gottlieb

Supraîncărcarea de volum este una dintre cele mai frecvente și importante probleme cu care se confruntă pacienții cu insuficiență cardiacă. Retenția de lichide este probabil cea mai frecventă manifestare a insuficienței cardiace. În plus, exacerbările acute la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică sunt adesea precipitate de supraîncărcare de volum. Chiar și pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă au adesea simptome legate de starea fluidelor. Deși tratamentul supraîncărcării cu lichide poate să nu rezolve (și ar putea potențial să agraveze) problema de bază, îmbunătățește invariabil simptomele pacientului în mod substanțial.

Mulți factori (cum ar fi dieta și respectarea medicamentelor) influențează starea lichidelor În timp ce, la majoritatea pacienților, diureza eficientă este simplă, în condiții refractare la terapia standard, gestionarea lichidelor poate fi complicată și potențial dăunătoare. Diureza poate duce la anomalii electrolitice și, în consecință, aritmii. Depleția intravasculară poate provoca hipotensiune arterială, în special la pacienții cărora li se administrează inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau antagoniști ai receptorilor angiotensinei II. Activarea neurohormonală poate fi precipitată și de diuretice. Poate cea mai importantă este însă disfuncția renală care poate fi cauzată de terapia diuretică.

Diureza este mai dificil de realizat atunci când funcția renală se înrăutățește. Creșterea dozelor de diuretice poate duce la un nivel crescut al creatininei serice cu un volum urinar suplimentar mic, în special la pacienții foarte bolnavi (vezi capitolul 43). În plus, deteriorarea funcției renale prefigurează un prognostic deosebit de prost. Chiar și o ușoară

creștere a nivelului creatininei serice este predictivă pentru un risc crescut de mortalitate.1 Din fericire, sunt dezvoltate noi medicamente și intervenții care pot îmbunătăți capacitatea de a controla în siguranță și eficient starea lichidelor pacienților cu insuficiență cardiacă.

Diversele diuretice, locuri de acțiune, doze și farmacocinetice sunt enumerate în Tabelul 44-1. Aceste date sunt disponibile pe scară largă. Acest capitol oferă elementele de bază ale terapiei standard și discută abordări experimentale și inovatoare pentru pacienții cu insuficiență cardiacă refractară.

TIPURI DE DIURETICE

Diuretice de ansă

Diureticele de ansă sunt în general considerate terapie diuretică de primă linie. Sunt eficiente și bine tolerate. Deși nivelurile ridicate atinse prin administrare intravenoasă rapidă pot provoca ototoxicitate, această complicație este rară și poate fi prevenită printr-o administrare mai lentă.2

De îngrijorare au fost posibilele efecte directe și indirecte ale furosemidului asupra miocardului. Dozele mari de diuretice au fost asociate în mod constant cu un rezultat mai rău.3 Nu se știe, totuși, dacă acest lucru se datorează faptului că indivizii afectați sunt cei mai bolnavi sau dacă dozele au consecințe adverse.

Având în vedere importanța diurezei eficiente asupra simptomelor, cea mai frecventă problemă este probabil subdozarea acestor medicamente. Pe măsură ce filtrarea glomerulară scade, trebuie utilizate doze mai mari. Acest lucru se datorează faptului că diureticele de ansă sunt secretate în tubul proximal și acționează din partea luminală a ansei lui Henle. Astfel, poate fi necesar să se administreze doze de furosemid mai mari de 200 mg.

FENa+ (Max, %), efect natriuretic maxim (excreție fracționată maximă de sodiu filtrat); GFR, rata de filtrare glomerulară; IV, intravenos.

Adaptare după Gottlieb SS. Diuretice. În Hosenpud JD, Greenberg B, editori. Insuficiența cardiacă congestivă: fiziopatologie, diagnostic și abordare cuprinzătoare a managementului. Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.

O

C

3 nr

<

o

O-

tu

3

J) c

3

(GFR) este sub aproximativ 30 ml/min, o apariție frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă. În plus, tiazidele provoacă o scădere mai mare a potasiului decât diureticele de ansă pentru aceeași cantitate de diureză.14

Spironolactona nu este, de asemenea, un diuretic puternic. Funcționează la capătul distal al tubului contort distal și al ductului colector cortical, unde acționează ca un inhibitor competitiv la receptorul de aldosteron. Spironolactona blochează resorbția distală a sodiului. Spironolactona și alți agenți care economisesc potasiul sunt diuretice slabe, deoarece livrarea distală de sodiu este scăzută în stare normală. Prin urmare, sunt rareori eficiente ca agent unic la pacienții care au nevoie de diureză.

Spironolactona în doze mici este folosită în mod obișnuit nu din cauza efectelor sale diuretice, ci pentru că beneficiul său este presupus a fi rezultatul acțiunilor cardiace directe.15 Inhibarea aldosteronului este importantă (cel puțin la pacienții cu insuficiență cardiacă severă) datorită rolului său în remodelarea miocardică și fibroza vasculară,10-17 afectarea vasculară,18 disfuncția baroreceptorului și lipsa prereceptorului miocardic al miocardiei19.

Există date care sugerează că torsemidul, dar nu furosemidul, poate bloca sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Acest lucru ar putea duce apoi la mai puțină fibroză cardiacă și remodelare miocardică.4 Într-un studiu pe animale, torsemidul a suprimat fibroza ventriculară stângă, nivelurile proteinei miocardice ale factorului de creștere transformator, colagen III și aldosteron sintetaza și a îmbunătățit rata de supraviețuire până la nivelul de control, dar furosemidul nu a făcut-o. Studiul clinic nerandomizat, rezultatele cu torsemidul au fost mai bune.7 Concluziile din aceste studii trebuie totuși temperate cu unele preocupări. Studiile pe animale nu imită utilizarea clinică, iar studiul uman a fost doar o analiză observațională. Chiar dacă există diferențe între agenți, poate că utilizarea concomitentă a inhibitorilor ECA și a p-blocantelor previne toxicitatea furosemidului. Datorită utilizării obișnuite a furosemidului foarte ieftin, este clar că până la prezentarea unei dovezi definitive, diureza cu furosemid va fi necesară și va continua.

COMBINAȚIE DE DIURETICE

La pacienții cu insuficiență cardiacă mai avansată, reabsorbția tubului distal poate limita eficacitatea diureticelor de ansă. La astfel de pacienți, combinația de agenți poate fi suficient de puternică pentru a permite diureza. În special, combinația de metolazonă

652 și diureticele de ansă s-au dovedit a fi foarte eficiente. Din cauza farmacocineticii metolazonei, totuși, nu trebuie așteptat imediat un efect I. Această combinație poate duce la risipirea puternică a potasiului, iar medicul trebuie să monitorizeze cu atenție nivelurile de potasiu și să abordeze orice hipokaliemie rezultată.

CH 44 În plus față de efectele sale benefice în ceea ce privește mortalitatea (care se crede că nu este secundară economisirii potasiului), spironolactona poate fi utilizată pentru a menține concentrațiile de potasiu seric. Când este utilizat în combinație cu alte diuretice, poate potența efectele diureticului de ansă, ajutând în același timp la controlul pierderii de potasiu. Dozele pentru efectele diuretice și de economisire a potasiului sunt mai mari (50 până la 100 mg/zi) decât cele dovedite a fi benefice în Studiul randomizat de evaluare al aldactonei (RALES) (25 mg/zi; vezi capitolul 45).15

EXTENSIUNEA DIUREZEI

FIGURA 44-1 Monitorizarea emodinamică a H cu ajutorul unui cateter arterial pulmonar nu s-a dovedit a îmbunătăți rezultatele la pacienții internați cu insuficiență cardiacă. Această ilustrație arată proporția cumulată de pacienți care contribuie la fiecare rezultat numeric posibil pentru numărul de zile în care nu au murit nici nu au fost spitalizați în cele 180 de zile posibile de urmărire. Partea extremă din stânga a curbei reprezintă decesele timpurii; s-a considerat că pacienții au supraviețuit 180 de zile dacă au trăit 6 luni fără respitalizare. Curbele pentru cele două grupuri sunt practic identice. PAC, cateter de arteră pulmonară. (Din Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Studiu de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA 2005;294:1625-1633.) Copyright © (2011) Asociația Medicală Americană. Toate drepturile rezervate.

Datele studiului au ridicat speranța că măsurarea peptidei natriuretice de tip B (BNP) sau a peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) poate fi utilă în evaluarea stării fluidelor (vezi și capitolul 37). Se sugerează ca o valoare normală (sau cea mai bună valoare pentru un pacient individual) să permită ajustarea optimă a stării fluidelor fiecărui pacient. Ca și în cazul monitorizării hemodinamice, promisiunea unor rezultate mai bune nu a fost dovedită definitiv. Au apărut rezultate mai bune în studiile randomizate care evaluează impactul urmăririi NT-proBNP sau BNP. Interesant, totuși, dozele de beta-blocare și inhibarea ECA sunt crescute în aceste studii, sugerând că nu peptida natriuretică, ci atenția acordată pacienților la doze dovedite de medicamente, este importantă.- Deși peptidele natriuretice sunt clar prognostice (așa cum s-a discutat în altă parte), dificultatea de a le folosi pentru a trata pacienții individuali poate fi legată parțial de factori multipli care influențează concentrația de umplere.

RISCURI CU DIUREZA

Cele mai evidente riscuri ale diurezei sunt hipokaliemia și aritmiile ventriculare consecutive. Diureza rapidă și modificarea potasiului care apare adesea odată cu spitalizarea par să crească riscul de aritmii care pot pune viața în pericol. Mai puțin îngrijorătoare, dar adesea foarte deranjante pentru pacient, sunt durerile musculare, care pot apărea cu hipokaliemie.

Riscul de epuizare a potasiului este frecvent deoarece atunci când un diuretic crește livrarea de sodiu în tubul renal distal, potasiul este excretat pe măsură ce sodiul este reabsorbit. Activarea neurohormonală poate contribui în continuare la efectele hipokaliemice ale diureticelor. Pentru a complica și mai mult problema, totuși, sunt factori care ar putea duce la retenția de potasiu.

Deoarece majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă primesc inhibitori ai ECA care economisesc potasiu și primesc frecvent spironolactonă, este dificil de prezis cum va răspunde concentrația de electroliți a unui individ la un diuretic. Funcția renală, activarea neurohormonală și variabilitatea individuală afectează toate

Rețeta frecventă de potasiu la pacienții care primesc diuretice de ansă sau instrucțiunile de a consuma alimente bogate în potasiu pot duce la probleme grave.28 Chiar și înlocuitorii de sare (care conțin frecvent potasiu) pot provoca hiperkaliemie la un pacient care primește agenți care economisesc potasiu. Din aceste motive, electroliții trebuie monitorizați cu atenție la toți pacienții cu insuficiență cardiacă.

Pacienții cu insuficiență cardiacă risipesc adesea magneziu și au depleție de magneziu.29 Necesitatea și eficacitatea înlocuirii magneziului sunt totuși mai puțin sigure decât cele ale potasiului. Concentrațiile serice de magneziu nu reflectă în mod adecvat depozitele de țesuturi, iar înlocuirea orală este rareori eficientă. Deși concentrațiile scăzute de magneziu sunt predictive pentru un rezultat mai rău,30 nu se știe dacă aceasta este direct secundară epuizării magneziului sau reflectă alte anomalii. În prezent, puține date indică necesitatea înlocuirii orale cronice cu magneziu.

Diureticele provoacă și alte anomalii metabolice. Reabsorbția bicarbonatului (cu alcaloză metabolică ulterioară) și scăderea excreției serice de acid uric (cu gută în consecință și posibil modificarea concentrației de radicali liberi) pot duce la anomalii importante clinic. Hiponatremia apare adesea la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Este de obicei secundar supraîncărcării totale de lichide corporale, nu epuizării sodiului31 și reflectă stimularea sistemelor vasopresină și renină-angiotensină.32 Deși hiponatremia cronică este prognostică,33 nu există dovezi concludente că este periculoasă și trebuie tratată.

Diureticele conduc în mod clar la activarea neurohormonală, care poate avea consecințe dăunătoare. De exemplu, activitatea reninei plasmatice și concentrațiile plasmatice ale angiotensinei II cresc la pacienții cu insuficiență cardiacă după terapia diuretică.34-35 Pacienții cu concentrații normale de catecolamine, aldosteron sau activitate de renina plasmatică demonstrează creșteri ale acestor concentrații după diureză. dar concentrațiile

cresc pe măsură ce se apropie greutatea uscată şi se livrează mai puţin sodiu în tubul renal.37

După cum sa discutat anterior, există sugestii că furosemidul (și poate alte diuretice de ansă) ar putea fi dăunătoare direct. În plus față de importanța prognostică a dozei de diuretic (care ar putea reflecta doar severitatea bolii), un studiu pe animale a demonstrat rezultate mai proaste cu furosemid într-un model de stimulare a insuficienței cardiace. Nu numai că furosemidul a condus la activarea axei renină-angiotensină-aldosteron, dar și animalele cu insuficiență cardiacă care au primit medicament activ au demonstrat mai multă dilatare cardiacă și înrăutățirea ratei de supraviețuire (Figura 44-2).38

Deși efectele benefice ale antagonismului neurohormonal sugerează că activarea de către diuretice poate fi dăunătoare, diureza adecvată este obligatorie deoarece oferă ameliorarea simptomelor. Consecințele adverse ale diurezei, fie că sunt secundare activării neurohormonale sau epuizării electroliților, trebuie tratate direct după o diureză adecvată. Cu toate acestea, numeroasele moduri posibile prin care diureticele pot provoca rezultate mai proaste sugerează, de asemenea, că medicii ar trebui să ia în considerare întotdeauna oprirea diureticelor atunci când este posibil.

REZISTENTA SI MANAGEMENTUL DIURETIC

Una dintre limitele inerente ale diureticelor este că ele realizează pierderea de apă prin excreția de solut în detrimentul filtrării glomerulare, cu activarea sistemelor neurohormonale care limitează în cele din urmă eficacitatea diureticelor. În

subiecții normali, magnitudinea natriurezei după o anumită doză de diuretic scade în timp, ceea ce este cunoscut sub numele de „fenomenul de frânare" (Figura 44-3).

Amploarea efectului natriuretic al diureticelor puternice de ansă poate fi, de asemenea, scăzută la pacienții cu insuficiență cardiacă, în special pe măsură ce insuficiența cardiacă progresează. Deși biodisponibilitatea acestor diuretice nu este în general mai scăzută în insuficiența cardiacă, potențiala întârziere a ratei lor de absorbție poate duce la niveluri maxime de medicament în lumenul tubular din ansa ascendentă a lui Henle, care sunt insuficiente pentru a induce natriureza maximă. Utilizarea formulărilor intravenoase sau a dozelor mai mari poate elimina această problemă.

Chiar și în cazul administrării intravenoase, se observă o deplasare spre dreapta a curbei doză-răspuns între concentrația de diuretic din lumenul tubular și efectul său natriuretic în insuficiența cardiacă (Figura 44-4). În plus, efectul maxim este mai scăzut în insuficiența cardiacă. Această deplasare spre dreapta a fost denumită „rezistență la diuretic" și are probabil mai multe cauze, pe lângă fenomenul de frânare descris anterior. În primul rând, majoritatea diureticelor de ansă, cu excepția torsemidului, sunt medicamente cu acțiune

scurtă. În consecință, după o perioadă de natriureză, concentrația de diuretic în plasmă și lichidul tubular scade sub pragul diuretic. În această situație, reabsorbția renală a sodiului nu mai este inhibată și apare o perioadă de retenție antinatriureză sau postdiuretică de clorură de sodiu (NaCl). Dacă aportul alimentar de NaCl este moderat până la excesiv, retenția postdiuretică de NaCl poate depăși natriureza inițială la pacienții cu activare excesivă a sistemului nervos adrenergic și a sistemului renină-angiotensină. Această observație formează rațiunea pentru administrarea diureticelor cu acțiune scurtă de mai multe ori pe zi sau prin perfuzie constantă pentru a obține o pierdere zilnică consistentă de sare și apă. În al doilea rând, răspunsul renal la peptidele natriuretice endogene se pierde pe măsură ce insuficiența cardiacă avansează. În al treilea rând, diureticele cresc livrarea de substanțe dizolvate către segmentele distale ale nefronului, ceea ce face ca celulele epiteliale să sufere atât hipertrofie, cât și hiperplazie.

CONDIȚII REFRACTARE

La pacienții ale căror afecțiuni sunt refractare la diureticele orale, diureticele intravenoase de ansă pot fi eficiente. Prin atingerea unor concentrații serice mai mari, astfel de pacienți pot obține

CH 44

Adaptare cronică Fenomen de frânare

Aportul alimentar de Na

(140 mmol/zi)

Adaptare pe termen scurt

Retenție post-diuretică de NaCl

DDDDDD

Timp (perioada de 6 ore)

FIGURA 44-3 Efectele diureticelor asupra excreției urinare de sodiu (Na) și a volumului lichidului extracelular. Graficul principal: Efectele unui diuretic de ansă asupra excreției urinare de sodiu (UNaV). Batoanele reprezintă perioade de 6 ore înainte (în bilanțul de sodiu) și după doze de diuretic de ansă (D). Linia punctată indică aportul alimentar de sodiu. Porțiunea roșie solidă a barelor deschise indică cantitatea cu care excreția de sodiu depășește aportul în timpul natriurezei. Zona umbrită roz indică cantitatea de echilibru pozitiv al sodiului după ce efectul diuretic a dispărut. Bilanțul net de sodiu pe parcursul a 24 de ore este diferența dintre zona umbrită roz (retenție postdiuretică de clorură de sodiu [NaCl]) și batoane (natriureză indusă de diuretice). Adaptarea cronică este indicată de efecte natriuretice de vârf progresiv mai mici („fenomenul de frânare") și este oglindită de o revenire la echilibrul neutru. Inset: Efectul unui diuretic asupra greutății corporale. Rețineți că starea de echilibru este atinsă în 6 până la 8 zile, în ciuda administrării continue de diuretice. (Din Mann DL. Management of heart failure with a reduced ejection fraction. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al, editori. Braunwald's heart disease, Philadelphia, 2008, Elsevier, Figura 25-12.)

FIGURA 44-4 Curbele doză-răspuns pentru diureticele de ansă. A, Excreția fracționată de sodiu (Na) (FE^) în funcție de concentrația diureticului de ansă. În comparație cu pacienții normali, pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) manifestă o deplasare spre dreapta a curbei, ca urmare a secreției diuretice afectate. Răspunsul maxim este păstrat atunci când este exprimat ca FE^ dar nu când este exprimat ca excreție absolută de sodiu. Pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) demonstrează o deplasare spre dreapta și în jos, chiar și atunci când răspunsul este exprimat ca FE^ și, prin urmare, sunt relativ rezistenți la diuretice. B, Comparația răspunsului la dozele intravenoase și orale de diuretice de ansă la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă. Biodisponibilitatea diureticelor este demonstrată pentru pacienții normali și cu insuficiență cardiacă. Pragul natriuretic necesar producerii unei diureze este prezentat la subiecții normali (linie punctată) și la pacienții cu insuficiență cardiacă (linie continuă). La un individ normal, o doză orală poate fi la fel de eficientă ca o doză intravenoasă, deoarece biodisponibilitățile diureticelor (aria de sub curbă) care sunt peste pragul natriuretic pentru diureticele intravenoase și orale sunt aproximativ egale. Cu toate acestea, dacă pragul natriuretic crește la un pacient cu insuficiență cardiacă, atunci doza orală poate să nu producă un nivel seric suficient de mare pentru a provoca natriureză semnificativă. CHF, insuficiență cardiacă congestivă. (Din Mann DL. Management of heart failure with a reduced

ejection fraction. În Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al, editori. Braunwald's heart disease, Philadelphia, 2008, Elsevier, Figura 25-13.)

diureză adecvată. Unii medici folosesc picături intravenoase de diuretice de ansă39, deși dozele mari de agenți pot fi la fel de eficiente.40 Doza optimă și mijloacele de administrare a diureticelor de ansă au fost evaluate recent în studiul Diuretic Optimal Strategy Evaluation in Acute Heart Failure (DOSE) (ClinicalTrials.gov), sponsorizat de National Heart Identifier, sponsorizat de NCT00577: Lung, and Blood Institute.403 Rezultatele inițiale ale studiului DOSE au demonstrat că dozarea în bolus Q12 ore și perfuzia continuă par a fi echivalente în ceea ce privește ameliorarea simptomelor, modificările funcției renale și măsurile de congestie. Deși terapia cu doze mari (2,5 x doza orală administrată IV) nu a fost superioară dozei mici (1 x doza orală administrată IV) pe baza obiectivului principal de eficacitate al ameliorării simptomelor globale pe parcursul a 72 de ore, doza mare a fost asociată cu îmbunătățiri în rezoluția dispneei a semnelor și simptomelor de congestie, pierderea netă de lichid și scăderea mai mare a NTproBNP, echilibrul potențial al funcției renale s-a înrăutățit. brațul cu doză mare, deși aceste diferențe de funcție renală au fost tranzitorii și nu au persistat până la externare sau în ziua 60.40a Când diureticele, singure sau în combinație, nu sunt adecvate, totuși, există numeroase alte tehnici care pot fi încercate.

În primul rând, clinicienii ar trebui să investigheze posibilele cauze reversibile. Obstrucția prostatică sau altă obstrucție mecanică poate fi trecută cu vederea la un pacient cu insuficiență cardiacă severă. Agenții nefrotoxici trebuie, de asemenea, eliminați. În acest sens, este important să interogăm pacientul cu privire la utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează negativ funcția renală. În special, potențialul advers al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) este subapreciat. Funcția renală la pacienții cu insuficiență cardiacă poate fi dependentă de prostaglandine renale. Chiar și la indivizi normali, combinația de diuretice și aspirină poate duce la scăderea RFG.41 La pacienții cu insuficiență cardiacă severă, chiar și o singură doză de indometacină poate scădea semnificativ RFG.42 Tiazolidindionele sensibilizante la insulină au fost, de asemenea, legate de creșterea retenției de lichide la pacienții cu insuficiență cardiacă, deși semnificația clinică a acestei descoperiri nu este cunoscută. S-a sugerat că tiazolidindionele activează expresia receptorului y activat de proliferator în ductul colector renal, ceea ce îmbunătățește expresia canalelor de sodiu epiteliale de la suprafața celulară. Mai mult, studiile la bărbați sănătoși au arătat că pioglitazona stimulează activitatea reninei plasmatice care poate contribui la creșterea retenției de sodiu. Cu toate acestea, nu este clar dacă lichidul reținut la acești pacienți este intravascular.

Agenți inotropi (vezi capitolul 43)

Deoarece cauza de bază a diurezei inadecvate este adesea perfuzia renală insuficientă secundară (direct sau indirect) debitului cardiac scăzut, suportul inotrop este adesea folosit

pentru a efectua diureza la un pacient cu insuficiență cardiacă refractară. Într-adevăr, inotropii s-au dovedit că îmbunătățesc fluxul sanguin renal, dar nu neapărat mai mult decât inhibitorii ECA.43 Interesant este că într-un studiu mic, milrinona a crescut diureza numai la pacienții cu o concentrație a creatininei serice mai mică de 2 mg/dL44; aceasta sugerează că fluxul sanguin renal îmbunătățit nu duce la diureză suplimentară la unii pacienți sau că fluxul sanguin renal nu crește la anumiți pacienți.

Rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbarea insuficienței cardiace cronice (OPTIME) au arătat că suportul inotrop acut nu îmbunătățește neapărat rezultatele la pacienții internați într-un spital pentru insuficiență cardiacă (Figura 44-5).45 Acest lucru a fost valabil chiar și pentru pacienții cu concentrații BUN în cel mai mare quartil. În mod similar, milrinona nu a scăzut numărul de pacienți cu 25% sau mai mult înrăutățirea funcției renale.46 Cu toate acestea, se presupune, în general, că creșterea debitului cardiac ameliorează diureza la un pacient cu insuficiență cardiacă severă; dovezile anecdotice susțin utilizarea dobutaminei și milrinonei la pacienții cu diureză inadecvată secundară insuficienței cardiace.

Agenți dopaminergici

Dopamina (la doze mici, cum ar fi 2 până la 5 gg/kg/min) și alți agenți dopaminergici au fost frecvent utilizați pentru a crește fluxul sanguin renal, funcția renală și diureza. Deoarece blocarea receptorului dopamină-1 duce la creșterea fluxului plasmatic renal, este logic ca astfel de agenți să funcționeze. Într-un studiu pe 120 de pacienți cu insuficiență cardiacă, dopamină în doză mică a crescut clearance-ul creatininei de la 35,6 ± 11,6 ml/min la 48,8 ± 12,3 ml/min.47 Un efect inotrop ar putea duce la o RFG îmbunătățită.48 Cu toate acestea, mulți cercetători au pus sub semnul întrebării utilitatea clinică a dopaminei, a dopazei și a dopazei mici, administrate49. reducerea incidenței și severității insuficienței renale la pacienții în stare critică nu a evidențiat nicio îmbunătățire a ratelor de deces sau insuficiență renală.50

Alți agenți dopaminergici au fost, de asemenea, mai puțin benefici decât se presupunea odinioară. Un studiu al agentului dopaminergic ibopamină a evidențiat o mortalitate crescută.51 Nu a fost raportat niciun efect asupra funcției renale în acel studiu. Într-un alt studiu, funcția renală sa îmbunătățit ușor la 10 pacienți cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată.52 Fenoldopam, un agent dopaminergic disponibil pentru tratarea crizei hipertensive, a demonstrat doar efecte renale minore. Funcția renală a fost raportată într-un studiu53 să se îmbunătățească în comparație cu nitroprusiatul la pacienții cu urgență hipertensivă; cu toate acestea, într-un alt studiu, RFG nu s-a îmbunătățit, chiar dacă fluxul sanguin renal a crescut.54

Ultrafiltrare și dializă

Ultrafiltrarea și alte forme de dializă pot fi utile pentru pacienții cu insuficiență cardiacă refractară și au fost susținute de unii experți pentru o utilizare și mai largă. Spre deosebire de hemodializa convențională, ultrafiltrarea elimină apa, sodiul și substanțele dizolvate

moleculare mici și medii nelegate de proteine. Un sistem face posibilă realizarea acestui lucru cu catetere periferice.

Studiile au demonstrat în mod clar fezabilitatea îndepărtării fluidului cu ultrafiltrare (deși accesul intravenos periferic adecvat poate fi dificil de realizat). Cel mai mare studiu randomizat până în prezent (Ultrafiltration versus IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure [UNLOAD]) a demonstrat că a fost posibilă îndepărtarea în siguranță a unor cantități mari de lichid.55 Cu toate acestea, rămâne întrebarea dacă ultrafiltrarea este mai sigură decât diureticele obișnuite sau duce la un rezultat mai bun.

Rezultatele micilor studii preliminare au sugerat că ultrafiltrarea ar putea duce la mai puţină activare neurohormonală. Într-un studiu pe 16 pacienți, activitatea reninei plasmatice și concentrațiile de norepinefrină și aldosteron au scăzut cu ultrafiltrare, dar nu și cu furosemid. În plus, pierderea în greutate a persistat la pacienţii care au primit ultrafiltrare.56 Dacă ultrafiltrarea ar putea duce la mai puţine disfuncţii renale şi mai multă pierdere în greutate, cu siguranţă ar fi utilă pentru cei mai bolnavi pacienţi. Cu toate acestea, studiile ulterioare nu au demonstrat că există un beneficiu.

Într-o analiză a utilizării clinice a ultrafiltrației la un centru, disfuncția renală a fost frecventă.57 În plus, un studiu randomizat încrucișat nu a evidențiat diferențe între subiecții care au primit furosemid și cei care au primit ultrafiltrare.58 Chiar și în UNLOAD, incidența agravării concentrației creatininei a apărut mai mare la pacienții care au primit ultrafiltrare. mai puține spitalizări repetate, decât cele cu diuretice. Cu toate acestea, pacienții au pierdut și mai mult lichid prin ultrafiltrare, ceea ce ridică îngrijorarea că diureza convențională mai eficientă ar fi dat aceleași rezultate.

În prezent, este rezonabil să se ia în considerare ultrafiltrarea pentru pacienții cu supraîncărcare lichidă care au dificultăți în a realiza diureza cu medicamentele convenționale. Mai multe dovezi ale beneficiului trebuie colectate pentru a susține utilizarea mai largă susținută de unii experți. În plus, utilizarea dializei poate fi adecvată la pacienții care nu pot menține atât euvolemia, cât și funcția renală.

Peptide natriuretice (vezi capitolul 18)

Acțiunile renale ale peptidelor natriuretice au fost discutate pe larg și sunt investigate. Atât BNP, cât și peptida natriuretică atrială (ANP) sunt active hemodinamic. Acestea provoacă vasodilataţie şi scad presiuni de umplere ventriculară; nesiritida (BNP uman recombinant) a fost aprobat în Statele Unite pentru tratamentul insuficienței cardiace pe baza efectelor sale hemodinamice.59 După utilizarea pe scară largă, totuși, au fost ridicate preocupări cu privire la efectele adverse și majoritatea medicilor cred că sunt necesare mai multe informații.

În situația acută, ANP și BNP sunt agenți natriuretici și diuretici eficienți.60 Dacă acești agenți au efecte similare în situații mai cronice, rămâne însă incert.61 Studiile sugerează că se poate dezvolta toleranța la acești agenți, poate ca urmare a modificărilor densității sau formei receptorului. Într-un studiu încrucișat al pacienților cu agravarea funcției renale și insuficiență cardiacă, nesiritida nu a avut efecte natriuretice, diuretice sau renale.62 Există rapoarte anecdotice de diureză eficientă; cu toate acestea, publicarea unor analize care demonstrează o disfuncție renală mai mare și o supraviețuire mai proastă în rândul pacienților cărora li se administrează nesiritide63-64 impune ca aceste medicamente să fie utilizate numai așa cum este indicat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA). Deoarece nu există indicații renale pentru medicament, acesta este rar util în practica clinică.

Alte peptide natriuretice sunt în curs de dezvoltare.65 Diferențele dintre efectele hemodinamice (cum ar fi vasodilatația) sau acțiunile renale ar putea face ca unii dintre acești agenți să fie mai siguri sau mai eficienți decât nesiritida.

Antagoniști de adenozină

Concentrațiile plasmatice de adenozină sunt crescute la pacienții cu insuficiență cardiacă.66 La acești pacienți, adenozina poate scădea filtrarea glomerulară, acțiune care ar putea fi secundară dilatației vaselor postglomerulare67 sau efectelor vasoconstrictoare înainte de glomerul68. Poate că cele mai importante acțiuni ale adenozinei în rinichi sunt însă efectul său de feedback asupra tubulo-glomerului. O creștere acută a concentrației de sodiu în tubul proximal se alimentează înapoi pentru a scădea GFR prin macula densa; această relație este cunoscută sub denumirea de „tubuloglomerulară

FIGURA 44-6 Antagoniştii de adenozină sunt investigaţi ca diuretice care îmbunătăţesc funcţia renală. Într-un studiu, adenozina A-| antagonistul BG9719 în combinaţie cu furosemid a crescut debitul de urină, păstrând în acelaşi timp rata de filtrare glomerulară (GFR). (De la Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, et al. Importanța prognostică a diferitelor definiții ale agravării funcției renale în insuficiența cardiacă congestivă. J Card Fail 2002;8:136-141.)

feedback. ” 69 Adenozina constrânge arteriola aferentă prin intermediul receptorului de adenozină-1 (A1), ceea ce duce la scăderea filtrării glomerulare și la o diureză mai mică.

S-a demonstrat că blocarea selectivă a receptorului A1 mărește volumul urinei și excreția de sodiu.70 Unele studii sugerează, de asemenea, că blocarea receptorului A1 crește RFG.71 Într-un studiu clinic timpuriu, antagonistul A1 de adenozină BG9719 a provocat o creștere dependentă de doză a producției de urină. Deși furosemidul singur a provocat o diureză mare, adăugarea de BG9719 la furosemid nu numai că a provocat o creștere suplimentară, dar a prevenit și scăderea clearance-ului creatininei asociat cu furosemid (Figura 44-6).

Studii recente ale unui alt receptor A1, rolofylline (KW-3902), susțin acțiunile lor benefice renale. Într-un studiu încrucișat, rolofilina a îmbunătățit RFG.72 Într-un alt studiu, s-a observat utilitatea clinică.73 Cu toate acestea, în studiul pivot randomizat controlat cu placebo al antagonistului selectiv al receptorului de adenozină A1 KW-3902 pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă acută și supraîncărcare de volum pentru a evalua Efectul tratamentului asupra congestiei și a funcției renale acute nu a îmbunătățit comparație cu placebo. Mai mult, tratamentul cu rolofilină, 30 mg, nu a redus riscul de deces sau reinterne din motive cardiovasculare sau renale, care a fost obiectivul secundar al studiului. Principala îngrijorare cu acești agenți este că blocarea receptorului de adenozină A1 ar putea provoca convulsii.

Antagoniști ai vasopresinei

S-a dezbătut importanța vasopresinei ca cauză a hiponatremiei și a retenției de lichide la pacienții cu insuficiență cardiacă. Se pare că funcționează prin acvaporină, un canal de apă reglat de vasopresină în celulele ductului colector, care este excretat parțial în urină74 și ale cărui niveluri sunt corelate cu concentrațiile de arginină vasopresină. Acvaporina urinară crește la stabilirea unei încărcări hipertonice. Deși s-au observat concentrații crescute de vasopresină la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă, concentrațiile raportate nu au fost foarte mari.75 Cu toate acestea, la pacienții hiponatremici, orice creștere trebuie considerată inadecvată, iar un antagonist ar putea fi teoretic un acvaretic eficient.

Antagoniștii vasopresinei au fost administrați pacienților cu hiponatremie, dintre care mulți au insuficiență cardiacă. Acești agenți pot inversa în mod clar hiponatremia76 și, cel puțin în situația acută, pot provoca acvareza. De exemplu, o singură doză de conivaptan a provocat o creștere a acvariei în funcție de doză, care

a fost asociată cu parametrii hemodinamici îmbunătățiți.77 Rezultatele unor studii mai prelungite sugerează totuși că atât aportul crescut de apă, cât și scăderea răspunsului la antagonistul vasopresinei ar putea limita efectele cronice ale acestor medicamente. De exemplu, antagonistul selectiv al vasopresinei-2 (V2) OPC-31260 a provocat doar efecte pe termen scurt la un model animal.78 Un alt antagonist selectiv V2, SR121463, a produs mai puțină excreție urinară după 1 zi, deși cantitatea a fost mai mare decât în cazul placebo. În studiile la om, scăderea în greutate apare precoce, dar această scădere pare să încetinească cu timpul.80

Cu toate acestea, se speră, pe baza studiilor pe animale81, că antagoniștii hormonului antidiuretic (ADH) pot provoca diureză fără activarea neurohormonală a diureticelor de ansă. Dacă da, rezultatul pe termen lung ar putea fi îmbunătățit. Această posibilitate a fost testată cu tolvaptan în Studiul privind eficacitatea antagonismului vasopresinei în insuficiența cardiacă cu tolvaptan (EVEREST), care a fost un studiu al situațiilor combinate acute și cronice. Deși tolvaptanul a scăzut greutatea corporală și a îmbunătățit simptomatologia pacientului în situația acută82, nu a existat nicio îmbunătățire a criteriului final compozit al mortalității sau al spitalizărilor (hazard ratio, 1,04; interval de încredere

95%, 0,95 până la 1,14; P = 0,55) la pacienții cărora li s-a administrat medicamentul activ83. nu este aprobat pentru tratamentul insuficienței cardiace.

CONCLUZIE

Majoritatea cazurilor de insuficiență cardiacă congestivă pot fi gestionate cu mare succes cu medicamente diuretice standard. Dozele adecvate și medicamentele multiple, dacă este necesar, pot atenua simptomele insuficienței cardiace. Cu toate acestea, diureza este limitată la unii pacienți din cauza înrăutățirii funcției renale, care este un semn de prognostic slab. Pentru astfel de pacienți, pot fi necesare abordări inovatoare. Din fericire, mai multe medicamente sunt dezvoltate pentru a rezolva această problemă. Se speră că aceste medicamente ar putea permite diureza, prevenind în același timp disfuncția renală.

REFERINȚE

Gottlieb, SS, Abraham, W., Butler, J., et al. (2002). Importanța prognostică a diferitelor definiții ale agravării funcției renale în insuficiența cardiacă congestivă. J Card Fail, 8, 136-141.

Howard, PA și Dunn, MI (2001). Diureza agresiva pentru insuficienta cardiaca severa la varstnici. Cufăr, 119, 807-810.

Hasselblad, V., Gattis Stough, W., Shah, MR, și colab. (2007). Relația dintre doza de diuretice de ansă și rezultatele la o populație cu insuficiență cardiacă: rezultatele studiului ESCAPE. Eur J Heart Fail, 9, 1064-1069.

Lopez, B., Querejeta, R., Gonzalez, A., et al. (2004). Efectele diureticelor de ansă asupra fibrozei miocardice și a turnover-ului de colagen de tip I în insuficiența cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 43, 2028-2035.

Veeraveedu, PT, Watanabe, K., Ma, M., et al. (2008). Efecte comparative ale Torsemidului și furosemidului la șobolanii cu insuficiență cardiacă. Biochem Pharmacol, 75, 649-659.

Kasama, S., Toyama, T., Hatori, T., et al. (2006). Efectele torsemidului asupra activității nervoase simpatice cardiace și remodelării ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Inima, 92, 1434-1440.

Cosin, J., & Diez, J. (2002). Investigații TORIC. Torsemid în insuficiența cardiacă cronică: rezultatele studiului TORIC. Eur J Heart Fail, 4, 507-513.

Brater, DC, Day, B., Burdette, A., et al. (1984). Bumetanida și furosemidul în insuficiența cardiacă. Kidney Int, 26, 183-189.

Gottlieb, SS, Khatta, M., Wentworth, D., et al. (1998). Efectele diurezei asupra farmacocineticii diureticelor de ansă la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am J Med, 104, 533-538.

Nomura, A., Yasuda, H., Minami, M., et al. (1981). Efectul furosemidului în insuficiența cardiacă congestivă. Clin Pharmacol Ther, 30, 177-182.

Perloff, JK și Roberts, WC (1972). Aparatul mitral: anatomie funcțională și insuficiență mitrală. Circulation, 46, 227-239.

Ramirez, A., & Abelmann, WH (1968). Efectele hemodinamice ale diurezei cu acid etacrinic. Arch Intern Med, 121, 320-326.

Licata, G., Di Pasquale, P., Parrinello, G., et al. (2003). Efectele furosemidului cu doze mari și perfuziei cu soluție salină hipertonică de volum mic în comparație cu o doză mare de furosemid ca bolus în insuficiența cardiacă congestivă refractară: efecte pe termen lung. Am Heart J, 145, 459-466.

Morgan, DB, & Davidson, C. (1980). Hipokaliemie și diuretice: o analiză a publicațiilor 657. BMJ, 280, 905-908.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Evaluare aleatorie Aldactone I Studiu Investigatorii. N Engl J Med, 341, 709-717.

Brilla, CG, Matsubara, LS și Weber, KT (1993). Tratamentul anti-aldosteron și prevenirea fibrozei miocardice în hiperaldosteronismul primar și secundar. J Mol Cell Cardiol, 25, 563-575.

Weber, KT și Brilla, CG (1991). Hipertrofie patologică și interstițiu cardiac: 44

fibroza și sistemul renină-angiotensină-aldosteron. Tiraj, 83, 1849-1865.

Rocha, R., Chander, PN, Khanna, K., et al. (1998). Blocarea mineralocorticoizilor reduce leziunile vasculare la șobolanii hipertensivi predispuși la accident vascular cerebral. Hipertensiune arterială, 31, 451-458.

MacFayden, RJ, Barr, CS și Struthers, AD (1997). Blocarea aldosteronului reduce turnover-ul vascular al colagenului, îmbunătățește variabilitatea ritmului cardiac și reduce creșterea dimineții devreme a ritmului cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cardiovasc Res, 35, 30-34.

Kiyingi, A., Field, MJ, Pawlsel, CC, și colab. (1990). Metolazonă în tratamentul insuficienței cardiace congestive refractare severe. Lancet, 335, 29-31.

Binanay, C., Califf, RM, Hasselblad, V., et al. (2005). Studiu de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare: studiul ESCAPE. JAMA, 294, 1625-1633.

22a.Bourge, RC, Abraham, WT, Adamson, PB, et al. (2008). Studiu controlat randomizat al unui monitor hemodinamic continuu implantabil la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: studiul COMPASS-HF. J Am Coll Cardiol, 51, 1073-1079.

22b.Tallaj, JA, Singla, I., & Bourge, RC (2009). Monitoare hemodinamice implantabile. Heart Fail Clin, 5, 261-270.

Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., et al. (2007). Terapia ghidată de peptide natriuretice din creier plasmatic pentru a îmbunătăți rezultatul în insuficiența cardiacă: studiul multicentric STARS-BNP. J Am Coll Cardiol, 49, 1733-1739.

Berger, R., Moertl, D., Peter, S., et al. (2010). Managementul intensiv al pacientului, ghidat de peptide natriuretice de tip N-terminal pro-B, în plus față de îngrijirea multidisciplinară în insuficiența cardiacă cronică: un studiu pilot, prospectiv, randomizat cu 3 brațe. J Am Coll Cardiol, 55, 645-653.

Shah, KB, Nolan, MM, Rao, K., și colab. (2007). Caracteristicile și importanța prognostică a concentrațiilor de NT-ProBNP la pacienții în stare critică. Am J Med, 120, 1071-1077.

Taylor, JA, Christenson, RH, Rao, K., și colab. (2006). Peptida natriuretică de tip B (BNP) și peptida natriuretică de tip N-terminală pro B (NT-proBNP) sunt deprimate în obezitate, în ciuda presiunilor mai mari ale ventriculului stâng la capăt diastolic. Am Heart J, 152, 1071-1076.

Pelleg, A., Mitamura, H., Price, R., și colab. (1989). Dinamica ionilor de potasiu extracelular și aritmii ventriculare în inima caninului. J Am Coll Cardiol, 13, 941-950.

Packer, M., & Lee, WH (1986). Provocarea morții subite hiper- și hipokaliemice în timpul tratamentului cu și retragerea inhibiției enzimei de conversie în insuficiența cardiacă congestivă cronică severă. Am J Cardiol, 57, 347-348.

Abraham, AS, Meshulam, Z., Rosenmann, D., și colab. (1988). Influența terapiei diuretice cronice asupra concentrațiilor de potasiu, magneziu și calciu în ser, limfocite și eritrocite. Cardiologie, 75, 17-23.

Gottlieb, SS, Baruch, L., Kukin, ML, et al. (1990). Importanța prognostică a concentrațiilor serice de magneziu la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 16, 827-831.

Anand, IS, Ferrari, R., Kalra, GS și colab. (1989). Edem de origine cardiacă. Studii asupra apei corporale și a sodiului, funcției renale, indici hemodinamici și hormoni plasmatici în insuficiența cardiacă congestivă netratată. Circulation, 80, 299-305.

Schrier, RW (2006). Retenția de apă și sodiu în tulburările edematoase: rolul vasopresinei și aldosteronului. Am J Med, 119(7 Suppl. 1), S47-S53.

Lee, WH, & Packer, M. (1986). Importanța prognostică a concentrației serice de sodiu și modificarea acesteia prin inhibarea enzimei de conversie la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. Circulation, 73, 257-267.

Broqvist, M., Dahlstrom, U., Karlberg, BE, et al. (1989). Răspunsul neuroendocrin în insuficiența cardiacă acută și influența tratamentului. Eur Heart J, 10, 1075-1083.

Francis, GS, Benedict, C., Johnstone, DE, și colab. (1990). Comparația activării neuroendocrine la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă cu și fără insuficiență cardiacă congestivă: un substudiu al Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD). Circulație, 82, 1724-1729.

Verho, M., Heintz, B., Nelson, K., și colab. (1985). Efectele piretanidei asupra metabolismului catecolaminelor, activității reninei plasmatice și aldosteronului plasmatic: un studiu dublu-orb versus furosemid la voluntari sănătoși. Curr Med Res Opin, 7, 461-467.

Knight, RK, Miall, PA, Hawkins, LA, et al. (1979). Relația dintre concentrația plasmatică de aldosteron și tratamentul diuretic la pacienții cu boli cardiace severe. Br Heart J, 42, 316-325.

McCurley, JM, Hanlon, SU, Wei, SK, et al. (2004). Furosemid și progresia disfuncției ventriculare stângi în insuficiența cardiacă experimentală. J Am Coll Cardiol, 44, 1301-1307.

Dormans, TP, van Meyel, JJ, Gerlag, PG și colab. (1996). Eficacitatea diuretică a furosemidului în doze mari în insuficiența cardiacă severă: injectare în bolus versus perfuzie continuă. J Am Coll Cardiol, 28, 376-382.

Aaser, E., Gullestad, L., Tollofsrud, S., et al. (1997). Efectul injectării în bolus față de perfuzia continuă de furosemid asupra diurezei și activării neurohormonale la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă. Scand J Clin Lab Invest, 57, 361-367.

40a.Stiles, S. Cum se face diureza în IC acută: strategiile de dozare obțin o bază de dovezi http://www. theheart.org/article/1058939.do. 2010 (accesat la 23.03.10).

Multher, RS, Potter, DM și Bennett, WM (1981). Depresia indusă de aspirină a ratei de filtrare glomerulară la oamenii normali: rolul echilibrului de sodiu. Ann Intern Med, 94, 317-321.

Gottlieb, SS, Robinson, S., Krichten, CM, et al. (1992). Răspunsul renal la indometacină în insuficiența cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 70, 890-893.

LeJemtel, TH, Maskin, CS, Mancini, D., et al. (1985). Efecte hemodinamice sistemice și regionale ale captoprilului și milrinonei administrate singure și concomitente la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 72, 364-369.

Kanda, M., Yasuda, S., Goto, Y., et al. (1999). Efectul diuretic al inhibitorilor de fosfodiesteraza depinde de funcția renală inițială la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 83, 1274-1277.

Cuffe, MS, Califf, RM, Adams, KF, Jr., și colab. (2002). Milrinona intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbarea acută a insuficienței cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1541-1547.

Klein, L., Massie, BM, Leimberger, JD, et al. (2008). Pentru anchetatorii OPTIME-CHF. Admiterea sau modificările funcției renale în timpul spitalizării pentru agravarea insuficienței cardiace prezic supraviețuirea după externare: rezultate din rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbarea insuficienței cardiace chonice (OPTIME-CHF). Circ Heart Fail, 1, 25.

Varriale, P., & Mossavi, A. (1997). Beneficiul dopaminei în doză mică în timpul diurezei viguroase pentru insuficiența cardiacă congestivă asociată cu insuficiența renală: protejează funcția renală? Clin Cardiol, 20, 627-630.

Hoogenberg, K., Smit, AJ și Girbes, AR (1998). Efectele dopaminei în doză mică asupra hemodinamicii renale și sistemice în timpul perfuziei incrementale de norepinefrină la voluntari sănătoși. Crit Care Med, 26, 260-265.

Vargo, DL, Brater, DC, Rudy, DW și colab. (1996). Dopamina nu intensifică natriureza indusă de furosemid la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Soc Nephrol, 7, 1032-1037.

Kellum, JA și Decker, JM (2001). Utilizarea dopaminei în insuficiența renală acută: o metaanaliză. Crit Care Med, 29, 1526-1531.

Hampton, JR, van Veldhuisen, DJ, Kleber, FX și colab. (1997). Studiu randomizat al efectului ibopaminei asupra supraviețuirii la pacienții cu insuficiență cardiacă severă avansată. Al doilea studiu prospectiv randomizat al ibopaminei privind mortalitatea și eficacitatea investigatorilor (PRIME II). Lancet, 349, 971-977.

Lieverse, AG, van Veldhuisen, DJ, Smit, AJ și colab. (1995). Efectele hemodinamice renale și sistemice ale ibopaminei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată. J Cardiovasc Pharmacol, 25, 361-367.

Shusterman, NH, Elliott, WJ și White, WB (1993). Fenoldopam, dar nu nitroprusiatul, îmbunătățește funcția renală la pacienții cu hipertensiune severă cu insuficiență renală. Am J Med, 95, 161-168.

Mathur, VS, Swan, SK, Lambrecht, LJ și colab. (1999). Efectele fenoldopamului, un agonist selectiv al receptorilor dopaminergici, asupra hemodinamicii sistemice și renale la subiecții normotensivi. Crit Care Med, 27, 1832-1837.

Costanzo, MR, Guglin, ME, Saltzberg, MT, și colab. (2007). Ultrafiltrare versus diuretice intravenoase pentru pacienții internați pentru insuficiență cardiacă acută decompensată. J Am Coll Cardiol, 49, 675-683.

Agostoni, P., Marenzi, G., Lauri, G., et al. (1994). Îmbunătățirea susținută a capacității funcționale după îndepărtarea lichidului corporal cu ultrafiltrare izolată în insuficiența cardiacă cronică: eșecul furosemidului de a oferi același rezultat. Am J Med, 96, 191-199.

Liang, KV, Hiniker, AR, Williams, AW și colab. (2006). Utilizarea unui nou dispozitiv de ultrafiltrare ca strategie de tratament pentru insuficiența cardiacă rezistentă la diuretice, refractară: experiență clinică inițială într-un singur centru. J Card Fail, 12, 707-714.

Rogers, HL, Marshall, J., Bock, J., și colab. (2008). Un studiu randomizat, controlat al efectelor renale ale ultrafiltrației în comparație cu furosemidul la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. J Card Fail, 14, 1-5.

Comitetul de Publicare pentru Investigatorii VMAC (Vasodilatație în Managementul ICC acută). (2002). Nesiritidă intravenoasă vs nitroglicerină pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive decompensate: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1531-1540. [Erratum, JAMA 2002;288:577.]

Jensen, KT, Shah, MR, O'Connor, CM și colab. (1999). Efectele renale ale pacienților cu peptidă natriuretică cerebrală cu insuficiență cardiacă congestivă. Clin Sci, 96, 5-15.

De Zeeuw, D., Janssen, WMT și de Jong, PE (1992). Factorul natriuretic atrial: semnificația sa (pato)fiziologică la om. KidneyInt, 41, 1115-1133.

Wang, DJ, Dowling, TC, Meadows, D. și colab. (2004). Nesiritida nu îmbunătățește funcția renală la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și agravarea creatininei serice. Tiraj, 110, 1620-1625.

Sackner-Bernstein, JD, Kowalski, M., Fox, M., et al. (2005). Riscul de deces pe termen scurt după tratamentul cu nesiritid pentru insuficiența cardiacă decompensată: o analiză comună a studiilor controlate randomizate. JAMA, 293, 1900-1905.

Sackner-Bernstein, JD, Skopicki, HA și Aaronson, KD (2005). Risc de înrăutățire a funcției renale cu nesiritidă la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată. Circulaţie, 111, 1487-1491.

Mitrovic, V., Seferovic, PM, Simeunovic, D., et al. (2006). Efectele hemodinamice și clinice ale ularitidei în insuficiența cardiacă decompensată. Eur Heart J, 27, 2823-2832.

Funaya, H., Kitakaze, M., Node, K., et al. (1997). Nivelurile de adenozină plasmatică cresc la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 95, 1363-1365.

Edlund, A., Ohlsen, H., & Sollevi, A. (1994). Efectele renale ale perfuziei locale de adenozină la om. Clin Sci, 87, 143-149.

Marraccini, P., Fedele, S., Marzilli, M., et al. (1996). Vasoconstricția renală indusă de adenozină la om. Cardiovasc Res, 32, 949-953.

Schnermann, J. (1998). Complexul de celule juxtaglomerulare în reglarea excreției renale de sare. Am J Physiol, 274(2 Pt 2), R263-R279.

Mizumoto, H., Karasawa, A., & Kubo, K. (1993). Efectele diuretice și de protecție renală ale 8-(noradamantan-3-il)-1,3-dipropilxantinei (KW-3902), un nou antagonist al receptorului de adenozină A, prin mecanism insensibil la toxina pertussis. J Pharmacol Exp Ther, 266, 200-206.

Knight, RJ, Bowmer, CJ și Yates, MS (1993). Acțiunea diuretică a 8-ciclopentil-1,3-dipropilxantinei, un antagonist selectiv al receptorului A-adenozină. Br J Pharmacol, 109, 271-277.

Dittrich, HC, Gupta, DK, Hack, TC și colab. (2007). Efectul KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A1, asupra funcției renale și a fluxului plasmatic renal la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă și insuficiență renală. J Card Fail, 13, 609-617.

Givertz, MM, Massie, BM, Fields, TK și colab. (2007). Efectele KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A1, asupra diurezei și funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată și insuficiență renală sau rezistență la diuretic. J Am Coll Cardiol, 50, 1551-1560.

Kanno, K., Sasaki, S., Hirata, Y., et al. (1995). Excreția urinară a aquaporinei-2 la pacienții cu diabet insipid. N Engl J Med, 332, 1540-1545.

Goldsmith, SR, Francis, G., Cowley, AW, Jr., et al. (1983). Creșterea nivelului plasmatic de arginină vasopresină la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 1, 1385-1390.

Schrier, RW, Gross, P., Gheorghiade, M., et al. (2006). Tolvaptan, un antagonist oral selectiv al receptorului V2 al vasopresinei, pentru hiponatremie. N Engl J Med, 355, 2099-2112.

Udelson, JE, Smith, WB, Hendrix, GH și colab. (2001). Efectele hemodinamice acute ale conivaptanului, un antagonist dublu al receptorilor de vasopresină V1A și V2, la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 104, 2417-2423.

Bosch-Marce, M., Poo, J. -L., Jimenez, W., et al. (1999). Comparația a două medicamente acvatice (niravoline și OPC-31260) la șobolani cirotici cu ascită și retenție de apă. J Pharmacol Exp Ther, 289, 194-201.

Lacour, C., Galindo, G., Canals, F., et al. (2000). Efectele acvaretice și hormonale ale unui antagonist al receptorului de vasopresină V2 după tratamentul acut și pe termen lung la șobolani. Eur J Pharmacol, 394, 131-138.

Gheorghiade, M., Gattis, WA, O'Connor, CM, et al. (2004). Efectele tolvaptanului, un antagonist vasopresin, pacienții internați în spital cu agravare a insuficienței cardiace: un studiu controlat randomizat. JAMA, 291, 1963-1971.

Veeraveedu, PT, Watanabe, K., Ma, M., et al. (2008). Efectele antagonistului receptorului V2 tolvaptan și furosemidul diuretic de ansă la șobolani cu insuficiență cardiacă. Biochem Pharmacol, 75, 1322-1330.

Gheorghiade, M., Konstam, MA, Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele clinice pe termen scurt ale tolvaptanului, un antagonist oral al vasopresinei, la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă: studiile clinice EVEREST. JAMA, 297, 1332-1343.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului oral la pacienții spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace: EVEREST Outcome Trial. JAMA, 297, 1319-1331.

Gottlieb, SS, Brater, DC, Thomas, I., și colab. (2002). BG9719 (CVT-124), un antagonist al receptorului de adenozină A1, protejează împotriva scăderii funcției renale observată cu terapia diuretică. Circulation, 105, 1348-1353.

CAPITOLUL 45

Activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAAS) joacă un rol cheie în progresia patofiziologică a insuficienței cardiace (vezi capitolul 9). Secreția crescută de renină de către aparatul juxtaglomerular, în situația scăderii perfuziei renale, servește la protejarea presiunii de perfuzie glomerulară, prin constricția arteriolară eferentă indusă de angiotensină II. Cu toate acestea, majoritatea acțiunilor angiotensinei II, mediate predominant prin receptorul angiotensinei II de tip 1 (AT1), servesc la agravarea stării hemodinamice a pacienților cu insuficiență cardiacă, la accentuarea simptomelor, la accelerarea progresiei bolilor cardiace și vasculare și la creșterea morbidității și mortalității. Acțiunile angiotensinei II care contribuie la progresia insuficienței cardiace, a simptomelor și a rezultatelor adverse includ

•niveluri crescute de bradikinină în circulație și la nivel tisular.6-8 Efectele hemodinamice ale inhibitorilor ECA pot fi mediate, parțial, prin creșteri ale nivelurilor regionale de bradikinină. Bradikinina stimulează eliberarea endotelială de oxid nitric și prostaglandine vasodilatatoare,9-10 contribuind la efectele vasodilatatoare ale inhibitorilor ECA. În unele modele animale de leziuni miocardice sau supraîncărcare de presiune, efectele benefice ale inhibitorilor ECA care atenuează hipertrofia cardiomiocitelor și hiperplazia fibroblastelor în miocard sunt blocate de un antagonist al bradikininei.11-13 Astfel, reducerea metabolismului bradikininei, ducând la potențarea nivelurilor locale de bradikinină, contribuie probabil la beneficiile inhibitorilor ECA7.

În măsura în care inhibitorii ECA reduc producția de angiotensină II, efectele atribuibile angiotensinei II sunt diminuate indiferent de receptorul care mediază efectul particular. În

contrast, efectele antagoniştilor receptorilor angiotensinei II limitează răspunsurile mediate în mod specific de receptorul respectiv. Deoarece majoritatea efectelor relevante din punct de vedere clinic ale angiotensinei II par a fi mediate prin receptorul AT1, antagoniştii receptorului AT1 oglindesc acţiunile anticipate prin blocarea producţiei de angiotensină II. Cu toate acestea, pierderea inhibiției feedback-ului are ca rezultat creşterea nivelului de angiotensină II după administrarea unui antagonist al receptorului AT1, ceea ce duce la suprastimularea receptorilor alternativi de angiotensină II. Activarea fără opoziție a receptorilor non-AT1 poate media unele dintre efectele relevante clinic atribuibile blocării receptorilor AT1. De exemplu, stimularea receptorului AT2 poate fi responsabilă pentru efectele antiproliferative și antifibrotice ale antagoniștilor AT114 în sistemul cardiovascular. Activarea neopusă a receptorului AT2 poate, totuși, să promoveze și apoptoza.15

Deși efectele hemodinamice și clinice ale inhibitorilor ECA sunt în mod deosebit similare cu cele ale blocanților receptorilor de angiotensină (BRA), aceste două clase de agenți nu ar trebui considerate identice în acțiunile lor, în măsura în care posedă atât efecte suprapuse, cât și efecte distincte. După cum sa discutat mai târziu, dovezile clinice pentru beneficiul inhibitorilor ECA o depășesc pe cele pentru ARB, o constatare care este

Renina renală

Țesut (inima, creierul, sistemul vascular)

Angiotensinogen

Renina tisulară +
renina renală

ACE pulmonar

Angiotensina I

Angiotensina II

Alte proteaze, de exemplu, chimaza

Proteaza

Proteaza

celule musculare. Folosind o abordare cu microarray gene-cip, ei au observat o creștere a expresiei subtipurilor de colagen și a factorilor cunoscuți pentru a promova calcificarea și inflamația vasculară. Ei au raportat, de asemenea, descoperirea intrigantă că angiotensina II a promovat efecte specifice receptorilor de mineralocorticoizi în absența aldosteronului.29 Astfel, activarea indirectă a receptorului de mineralocorticoizi contribuie probabil în mod important la efectele patologice induse de RAAS în sistemele cardiovascular și renal.

EFECTE HEMODINAMICE ALE INHIBĂRII SISTEMULUI RENINĂ-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON

Fragmente „active”
Ang III, Ang IV,
Ang 1-7

Extracelular
Intracelular

Reglarea genelor Angiotensinogen Renina

Receptor de angiotensină ACE

FIGURA 45-1 Componentele sistemice și tisulare ale sistemului renină-angiotensină-aldosteron. Mai multe țesuturi, inclusiv cele ale miocardului, sistemului vascular, rinichilor și creierului, au capacitatea de a genera angiotensină II independent de sistemul circulant renină-angiotensină-aldosteron. Angiotensina II produsă la nivel de țesut poate juca un rol important în progresia patofiziologică a insuficienței cardiace. ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; Ang III și Ang IV, angiotensină III și angiotensină IV; Ang 1-7, angiotensină (1-7). (Modificat din Timmermans PB, Wong PC, Chiu AT și colab.: Receptorii angiotensinei II și antagoniștii receptorilor angiotensinei II. Pharmacol Rev 1993;45:205.)

puternic influențat de dezvoltarea anterioară a inhibitorilor ECA și de dilema etică actuală de proiectare a studiilor în absența acestora. Rezultatele studiilor clinice, atât timpurii, cât și mai recente, au ajutat la determinarea dacă și în ce circumstanțe acești agenți pot fi utilizați interschimbabil sau în combinație.

Unele dintre efectele activării RAAS sunt mediate de aldosteron, a cărui secreție este parțial sub controlul stimulării angiotensinei II a receptorului AT1.16 Cu toate acestea, creșterile de aldosteron persistă în circulație (efecte endocrine) și la niveluri tisulare (efecte autocrine și paracrine) în prezența receptorului angiotensinei II mai mult decât atât, poate fi inhibată de alte minerale activate4. factori, independenti de aldosteron. De exemplu, glucocorticoizii se leagă și activează receptorul de mineralocorticoizi în prezența unei stări oxidative crescute.18 În afară de efectul său asupra schimbului renal de sodiu-potasiu, receptorul de

mineralocorticoizi mediază o gamă largă de efecte în sistemul cardiovascular. Există dovezi experimentale substanțiale că activarea receptorilor mineralocorticoizi contribuie la mai multe efecte adverse miocardice, cum ar fi creșterea fibrozei miocardice, inflamația, hipertrofia miocitelor și apoptoza.18-26 Observațiile clinice conform cărora blocarea receptorilor mineralocorticoizi reduce evenimentele vasculare, cum ar fi sindroamele coronariene acute ale receptorului27, au generat interesul asupra procesului biologic de explorare a acțiunii mineralocorticoide. Jaffe și asociații28,29 au raportat că receptorii mineralocorticoizi sunt exprimați în vasele de sânge și reglează transcripția genelor în netedă vasculară. Efectele hemodinamice acute ale inhibitorilor ACE și ale BRA sunt influențate de vasodilatație. În primele investigații ale inhibitorilor ECA, captopril, enalapril și lisinopril au produs scăderi dependente de doză ale presiunii atriale drepte, ale presiunii capilare pulmonare și ale rezistenței vasculare sistemice, cu o creștere rezultată a indicelui cardiac30-32. inhibarea activării neurohormonale în timp este evidentă din scăderea frecvenței cardiace și a nivelurilor plasmatice de catecolamine în repaus și în timpul efortului33,34. În mod similar, ARB precum losartanul și irbesartanul produc scăderi dependente de doză ale presiunii atriale drepte, ale presiunii capilare pulmonare și ale rezistenței vasculare sistemice în asociere cu creșterea indicelui cardiac, care sunt susținute în timp, în absența tahiei. efectele hemodinamice ale BRA apar fără creșterea frecvenței cardiace sau a activării neurohormonale. Efectele hemodinamice și clinice benefice ale irbesartanului au fost raportate de Havranek și colegii36 la pacienții care iau deja inhibitori ECA. De asemenea, administrarea de valsartan (160 mg) la pacienții cu insuficiență cardiacă care luau deja inhibitori ai ECA a produs beneficii hemodinamice acute și susținute, însoțite de o reducere a nivelului de aldosteron și de o tendință de scădere a nivelului plasmatic de norepinefrină.38

În rezumat, aceste date indică faptul că inhibitorii ECA și BRA produc beneficii hemodinamice similare la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică a ventriculului stâng (LV). Adăugarea de ARA la terapia cu inhibitori ai ECA produce, de asemenea, beneficii hemodinamice semnificative și susținute, ceea ce este în concordanță cu rezultatele studiilor clinice care demonstrează că nivelurile de angiotensină II rămân crescute la pacienții care primesc terapie cu inhibitori ai ECA.4,5.

EFECTELE RENINEI-ANGIOTENSINEI-

INHIBIREA SISTEMULUI ALDOSTERONULUI LA REMODELARE VENTRICULARĂ

Observații experimentale

„Remodelarea VS" se referă la modificări ale masei ventriculare, dimensiunii camerei și formei care rezultă din leziuni miocardice sau din suprasolicitarea presiunii sau a volumului (vezi capitolul 15). La nivel celular, modificările patologice miocardice însoțesc remodelarea VS și implică hipertrofia miocitelor și hiperplazia fibroblastelor, în plus față de o creștere a depunerilor de colagen în interiorul interstițiului. Atunci când aceste procese apar în miocardul neinfarctat, ele contribuie la remodelarea progresivă a VS și la disfuncția VS. O

cantitate substanțială de date experimentale și clinice sprijină rolul esențial al RAAS în contribuția la aceste procese celulare.

Angiotensina II se formează local în miocard și este cunoscută a fi un stimul important pentru aceste evenimente celulare.

Sadoshima și asociații39-40 au demonstrat localizarea angiotensinei II în granulele miocitelor la 30 de minute după întinderea mecanică și că creșterea sintezei proteinelor miocitelor ca răspuns la întinderea mecanică este în mare măsură blocată de un antagonist al receptorului AT1. Angiotensina II stimulează, de asemenea, producția de colagen și proliferarea fibroblastelor cardiace.40 Aceste date experimentale pivot susțin premisa că RAAS joacă un rol central în procesele patofiziologice de remodelare ventriculară și progresia insuficienței cardiace.

Rezultatele numeroaselor studii au confirmat că inhibitorii ACE atenuează remodelarea progresivă a VS în inima în deficiență. Pfeffer și colegii41 au dezvoltat un model de infarct miocardic la șobolan pentru a studia remodelarea ventriculară într-un cadru experimental și au descoperit că terapia cu captopril nu numai că a îmbunătățit supraviețuirea după infarctul miocardic, ci și a redus semnificativ amploarea măririi camerei VS.42,43. Inimile de la animale netratate cu infarct au demonstrat creșteri semnificative ale dimensiunii camerei VS pentru o anumită presiune, manifestată printr-o deplasare marcată spre dreapta a relației presiune-volum. În schimb, tratamentul cu captopril a redus gradul de dilatare a VS, ceea ce a dus la o deplasare spre stânga a relației presiune-volum.

Folosind un model de infarct miocardic la șobolan, Taylor și asociații au examinat efectele inhibării ACE și blocării receptorului AT1 asupra proliferării nonmiocitelor și a depunerilor de colagen în zona non-infarctului.44 Figura 45-3 prezintă o secțiune neinfarctată a inimii de șobolan colorată imunohistochimic pentru proliferarea celulară, repararea proliferării celulare sau a proliferării antigenului nuclear, sau un semn al proliferării antigenului nuclear. Proliferarea celulelor interstițiale (în mare parte fibroblaste) este evidentă în zona de non-infarct din inima unui șobolan tratat cu placebo la 2 săptămâni după infarctul miocardic. În acest studiu, inhibarea ACE a redus proliferarea nonmiocitelor la niveluri comparabile cu cele la animalele care nu au avut infarct (Figura 45-4). Antagonistul receptorului AT1 losartanul a redus proliferarea nonmiocitelor într-o măsură mai mică decât a făcut-o inhibitorul ECA. Aceste efecte oarecum disparate ale inhibării ECA față de blocarea receptorului AT1 pot rezulta din creșterea mediată de inhibitori ai ECA a nivelurilor locale de bradikinină, demonstrată în unele studii a fi importante în

efectele inhibitoare de creștere ale inhibitorilor ECA. Este interesant că combinația dintre inhibitorul ECA și antagonistul receptorului AT1 a dus la un efect puțin mai mare (deși nu este diferit statistic) în limitarea depunerii de colagen, ceea ce sugerează că acțiunile celor doi agenți pot fi aditive.

În sprijinul acestui lucru, șobolanii Dahl sensibili la sare tratați cu combinația de inhibitor ACE benazepril și antagonistul receptorului AT1 valsartan au prezentat o supraviețuire

îmbunătățită, markeri de insuficiență cardiacă reduse și mai puțină hipertrofie VS în comparație cu șobolanii tratați cu oricare dintre agenții singuri.45 Într-un model de oaie de infarct miocardic, Mankad și

Colegii de muncă46 au examinat volumele telediastolice și telesistolice utilizând imagistica prin rezonanță magnetică cu blocare, comparând efectele inhibitorului ECA ramipril în monoterapie sau în combinație cu losartan. După 8 săptămâni de terapie, inhibarea combinată a ECA și blocarea AT1 a efectuat o reducere mai mare a volumelor telediastolice și telesistolice. Aceste date constituie dovezi că (1) efectele blocării combinate a receptorilor AT1 și inhibării ACE pot fi mai eficiente în limitarea remodelării progresive a VS; și (2) activarea RAAS joacă un rol esențial în procesele fiziopatologice ale insuficienței cardiace și remodelării progresive a VS. Mai mult, ei subliniază importanța inhibării axei hormonale renină-angiotensin-aldosteron în managementul insuficienței cardiace.

Studii clinice

Pe lângă o multitudine de dovezi experimentale care susțin rolul important al RAAS în procesele fiziopatologice de remodelare ventriculară, dovezile clinice susțin și această premisă. Datorită numărului mare de studii care demonstrează beneficiile consecvente ale inhibitorilor ECA în ratele de mortalitate și morbiditate, acești agenți au devenit un pilon de bază al terapiei pentru pacienții cu disfuncție sistolică VS. Sharpe și asociații47 au demonstrat că captoprilul inițiat în decurs de 48 de ore după infarctul miocardic cu undă Q a redus creșterea volumului diastolic al VS după numai 3 luni de terapie. În mod similar, în studiul multicentric de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE), captopril a îmbunătățit supraviețuirea în rândul pacienților după infarct miocardic cu fracție de ejecție VS redusă (<40%) și a atenuat gradul de dilatare a camerei VS după primul an de terapie. cu sau fără simptome de insuficiență cardiacă.49-50 Figura 45-5 prezintă bucle medii presiune-volum obținute din substudiul Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). Primitorii placebo au prezentat dilatare VS pe durata acestui studiu (1 an), în timp ce primitorii enalapril au prezentat opusul, ceea ce a fost în concordanță cu o scădere a dimensiunii camerei VS pentru o anumită presiune VS. Acest studiu a demonstrat clinic că inhibarea ACE previne, și poate inversează, amploarea remodelării ventriculare la pacienții cu disfuncție sistolica VS.

Efectul precis al antagoniştilor receptorilor AT1 asupra remodelării ventriculare nu este la fel de bine studiat. În cadrul studiului secundar cu radionuclizi Evaluation of Losartan In The Elderly (ELITE), cercetătorii au comparat efectul losartanului, un antagonist AT1, cu cel al inhibitorului ECA captopril asupra remodelării VS la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică (fracția de ejecție <40%). După 48 de săptămâni de terapie, captoprilul și losartanul au demonstrat efecte statistic echivalente în reducerea volumelor VS end-diastolice și sistolice, deși în acest studiu a existat o tendință către un efect benefic mai mare al captoprilului. remodelarea ca parte a studiului pilot privind Strategiile de evaluare aleatorie pentru disfuncția ventriculară stângă (RESOLVD).52 Cu terapia combinată, ei au observat o reducere semnificativă a volumului VS la 43 de săptămâni în

comparație cu tratamentul cu enalapril singur; această descoperire a sugerat că combinația dintre un inhibitor ACE și BRA în cadrul clinic poate avea beneficii aditive. Nu se știe dacă aceste efecte au fost secundare modificărilor benefice ale structurii miocardice sau au fost legate exclusiv de reducerea postsarcină. Poate cel mai mare studiu privind dacă terapia combinată cu un inhibitor ECA și BRA produce o reducere mai mare a remodelării VS a fost Valsartan in Acute Myocardial Infarct Trial (VALIANT), în care cercetătorii au examinat efectul valsartanului în monoterapie, captoprilului în monoterapie și combinația lor la pacienții după un infarct miocardic acut, LV complicat sau ambele insuficiență cardiacă. Deși populația de pacienți din acest studiu a fost diferită de cea din studiile privind insuficiența cardiacă (după infarctul miocardic, FEVS medie între grupuri a fost de 39%), gradul de remodelare a VS (creșterea volumului diastolic al VS și modificarea FEVS) a fost similar în toate cele trei grupuri de pacienți. după infarctul miocardic exercită un efect mai mare în limitarea remodelării VS decât oricare dintre clasele de agent în monoterapie.

Constatările legate de efectele inhibării receptorilor mineralocorticoizi asupra remodelării cardiace în insuficiența cardiacă au fost amestecate. Deși unele studii au sugerat un beneficiu,54-55 Udelson și colegii nu au găsit niciun efect al antagonistului selectiv al receptorilor mineralocorticoizi eplerenonă, atunci când este adăugat la un inhibitor ECA și p-blocant, pe parcursul a 9 luni de tratament randomizat, controlat la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa II până la clasa III a Asociației Inimii New York (NYHA) și reducere a mortalității LVEF a receptorilor mineraloizi. blocante la populații selectate cu insuficiență cardiacă (vezi secțiunea „Blocante ale receptorilor de aldosteron") este mediată cel puțin parțial de efectele vasculare, spre deosebire de efectele miocardice.

EFECTELE INHIBĂRII SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSINĂ-ALDOSTERON ASUPRA CAPACITĂȚII FUNCȚIONALE ȘI SIMPTOMELOR

Capacitatea funcțională redusă la pacienții cu insuficiență cardiacă cauzată de disfuncția sistolică rezultă din factori cardiaci și noncardici. Inhibitorii ACE s-au dovedit în mod variabil că îmbunătățesc capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolice, probabil prin beneficiile lor hemodinamice susținute, așa cum a fost descris anterior. Cu toate acestea, îmbunătățirea capacității de efort observată cu inhibitorii ECA este adesea modestă în studiile clinice. Aceste îmbunătățiri modeste pot rezulta, parțial, din supraviețuirea îmbunătățită în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă de clasa IV NYHA. De exemplu, în studiul Vasodilators in Heart Failure Treatment (V-HeFT) II, în care inhibarea ECA a fost comparată cu combinația de hidralazină și izosorbid dinitrat, subiecții care au primit ultimul protocol au avut o îmbunătățire mai pronunțată a capacității de efort, judecată după consumul maxim de oxigen la efort. Cu toate acestea, rata de supraviețuire în rândul pacienților tratați cu inhibitor ECA a fost mai bună decât în rândul subiecților care au luat hidralazină și izosorbid, ceea ce a ridicat întrebarea dacă simptomele mai severe ale insuficienței cardiace ar fi putut dilua orice îmbunătățire a capacității de efort la subiecții tratați cu enalapril.57

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

O serie de studii au demonstrat că inhibitorii ECA îmbunătățesc timpul de efort și ameliorează simptomele insuficienței cardiace. Beneficiile inhibitorilor ECA în gestionarea simptomelor insuficienței cardiace au fost recunoscute de mult timp. La începutul anilor 1980, sa demonstrat că tratamentul cu captopril îmbunătățește timpul de efort cu 25% și reduce simptomele de insuficiență cardiacă și clasa NYHA la pacienții cu insuficiență cardiacă severă tratați cu digoxină și diuretice.58 Îmbunătățiri similare ale capacității de efort și ale simptomelor de insuficiență cardiacă au fost observate cu inhibitorii ECA enalapril, lisinopril31 și quinaprilul31 și quinaprilul. capacitate la pacienții cu disfuncție sistolică VS.

Blocante ale receptorilor de angiotensină

ARB-urile îmbunătățesc, de asemenea, capacitatea de efort și simptomele la pacienții cu insuficiență cardiacă. S-a demonstrat că losartanul ameliorează simptomele insuficienței cardiace după 12 săptămâni de terapie la pacienții cu FEVS redusă (<45%).37 Într-un studiu comparativ cu inhibitorul ECA enalapril, pacienții tratați cu losartan au demonstrat o capacitate de efort similară și simptome de insuficiență cardiacă după 12 săptămâni de tratament.60 enalapril iar celălalt cu Rjj losartan. Ambele grupuri au demonstrat îmbunătățiri similare în ceea ce privește capacitatea de efort, așa cum a demonstrat consumul maxim de oxigen. Interesant, Vescovo și asociații au comparat, de asemenea, profilurile de miozină CH 45 în mușchiul scheletic și au demonstrat o schimbare a lanțului greu de miozină către izoforme lente, rezistente la oboseală, ceea ce sugerează că îmbunătățirea capacității de efort de către acești agenți poate fi, parțial, legată de factori noncardiaci.

Riegger și colegii62 au studiat efectele diferitelor doze de candesartan ARB (4, 8 și 16 mg) la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică VS. În acest studiu, inhibitorii ECA au fost retrași cu 2 săptămâni înainte de perioada de prelungire cu placebo. Cu toate cele trei doze de candesartan, pacienții au demonstrat un scor îmbunătățit al simptomelor de insuficiență cardiacă și o capacitate de efort îmbunătățită în comparație cu pacienții tratați cu placebo. Cercetătorii din studiul pilot RESOLVD au comparat candesartanul în monoterapie, enalaprilul în monoterapie și combinația lor pe o perioadă de 43 de săptămâni. Fiecare agent a dus la îmbunătățiri similare ale capacității de efort și ale calității vieții.52 Astfel, studiile disponibile sugerează că ARB produc îmbunătățiri ale capacității de efort și simptome de insuficiență cardiacă care sunt similare cu cele produse de inhibitorii ECA, fie istoric, fie într-o manieră directă, individuală.

EFECTELE INHIBĂRII SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON ASUPRA MORBIDIȚII ȘI MORTALITĂȚII

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Inhibitorii ECA au fost prima clasă de agenți care sa dovedit a modifica semnificativ istoria naturală a insuficienței cardiace, așa cum a demonstrat o reducere a frecvenței deceselor și a altor evenimente morbide. Cele mai multe dintre aceste date au fost acumulate de la

pacienți cu FEVS redusă și, prin urmare, clinicienii au recunoscut necesitatea de a măsura funcția sistolica ventriculară și de a prescrie inhibitori ECA la pacienții cu fracție de ejecție redusă (de exemplu, <35%) ca standarde de îngrijire pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Tabelul 45-1 enumeră studiile cheie care demonstrează beneficiul inhibitorilor ECA la această populație.

În primul studiu cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS), pacienții cu simptome de insuficiență cardiacă de clasa IV au fost repartizați aleatoriu pentru a primi enalapril sau placebo. Studiul a fost oprit prematur din cauza unei reduceri marcate a mortalității în rândul pacienților care luau enalapril; acest

Tratamentul SOLVD64 și studiile de prevenire65 au fost investigații ale efectelor enalaprilului la pacienții cu FEVS redusă (<35%), cu și, respectiv, fără simptome de insuficiență cardiacă. Majoritatea pacienților din studiul de tratament SOLVD au avut simptome de clasa II sau III NYHA. Printre cei repartizați aleatoriu pentru a primi enalapril, mortalitatea a fost redusă semnificativ (Figura 45-6), la fel ca obiectivul final combinat de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. Studiul de prevenire SOLVD nu a reușit să atingă semnificație în ceea ce privește obiectivul său principal, manifestând doar o tendință de reducere cu 8% a mortalității. Cu toate acestea, au existat reduceri semnificative ale progresiei către insuficiență cardiacă evidentă clinic și ale obiectivului combinat de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. Pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă, aceste studii de reper au extins indicația pentru prescrierea inhibitorilor ECA pe întregul spectru de simptome clinice.

Aproape 80% din populația totală a studiilor SOLVD a fost considerată de investigator ca având insuficiență cardiacă pe baza bolii cardiace ischemice. Cu toate acestea, pacienții care au avut infarct miocardic în luna anterioară au fost excluși. Constatările acestor studii au fost susținute în continuare de rezultatele studiilor care au înrolat pacienți după infarct miocardic. De exemplu, studiul SAVE66 a înrolat pacienți între 3 și 16 zile după infarctul miocardic care aveau fracțiuni de ejecție de 40% sau mai puțin; pacienții repartizați aleatoriu să primească inhibitorul ECA captopril au demonstrat o reducere semnificativă a mortalității. Beneficii similare au fost observate în studiul Acute Infarct Ramipril Efficacy (AIRE)67, în care pacienții cu dovezi clinice de insuficiență cardiacă (indiferent de fracția de ejecție) în cadrul unui infarct miocardic acut recent (în ultimele 2 până la 9 zile) au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie ramipril, fie placebo. Tratamentul cu inhibitori ai ECA din acest studiu a dus la o reducere cu 35% a mortalității după 1 an de urmărire.

Efectul inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei asupra rezultatelor clinice și mecanismelor care stau la baza acestor efecte

Ipoteza originală din spatele investigației inhibitorilor ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost că acești agenți ar reduce progresia insuficienței cardiace clinice prin vasodilatație. Studiile cu inhibitori ai ECA au demonstrat cu siguranță reducerea evenimentelor fatale și morbide legate de inima progresivă

FIGURA 45-6 Curbele de mortalitate din studiul de tratament Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), care demonstrează o reducere cu 16% a mortalității în rândul pacienților cu simptome de insuficiență cardiacă care au fost tratați cu inhibitorul enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) enalapril. (Din Efectul inhibiției enzimei de conversie a angiotensinei cu enalapril asupra supraviețuirii la pacienții cu fracție de ejecție ventriculară stângă redusă și insuficiență cardiacă congestivă: rezultate ale studiului de tratament al Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD); un studiu randomizat dublu-orb. N EnglJ Med 1991;325:293)-

eșec. De la începutul acestor studii, rațiunea pentru astfel de acțiuni clinice s-a extins substanțial, recunoașterea faptului că inhibitorii ECA afectează direct mecanismele celulare responsabile de boala miocardică progresivă.

Studiile clinice au demonstrat în mod constant o reducere a numărului de spitalizări pentru insuficiență cardiacă, de obicei analizată în termeni de timp până la primul eveniment cu un obiectiv combinat de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă. Punctul final al spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă servește ca un marker util atât pentru severitatea și activitatea bolii, cât și pentru efectul unui tratament asupra costului total al îngrijirii pentru pacienții cu insuficiență cardiacă.

Dincolo de un efect asupra evenimentelor clinice legate de insuficiența cardiacă progresivă, atât studiile SOLVD, cât și SAVE au demonstrat reduceri semnificative ale incidenței infarctului miocardic. Acest efect a contribuit la influența generală a inhibitorilor ECA asupra mortalității. În plus, în cadrul populației SOLVD, enalaprilul a determinat o reducere semnificativă a numărului de pacienți internați pentru angină instabilă. Aceste constatări au furnizat, în premieră, dovezi pentru o influență a inhibitorilor ECA asupra patogenezei sindroamelor coronariene acute, influență probabil mediată de efectele asupra peretelui arterial, asupra echilibrului dintre tromboză și tromboliza, sau asupra ambelor.

În studiile clinice cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă, efectul acestor agenți asupra deceselor subite cardiace a fost mai puțin clar decât efectul asupra deceselor atribuite insuficienței cardiace progresive sau infarctului miocardic fatal.68 Rezultatele studiilor cu inhibitori ai ECA la pacienții cu infarct miocardic recent au susținut mai mult o reducere a incidenței morții subite cardiace de către acești agenți. Astfel de efecte pot fi mediate nu de consecințele electrofiziologice directe ale inhibării RAAS, ci mai degrabă de un efect asupra hipertrofiei miocardice, fibrozei și remodelării. O influență suplimentară poate fi mediată de reglarea în jos a eliberării neurotransmițătorilor adrenergici.

Fiecare dintre aceste constatări clinice trebuie interpretată cu prudență, deoarece diferențierea cauzei decesului este, în cel mai bun caz, o știință extrem de inexactă. Datele din studiul Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS), în care au fost comparate efectele inhibitorului ECA în doze mari și doze mici, au sugerat o discrepanță

considerabilă între cauza decesului adjudecată clinic și constatările la autopsie. Examenul cardiac postmortem a evidențiat dovezi ale unui infarct miocardic recent (vezi Figura 45-6). Cu toate acestea, odată cu o înțelegere din ce în ce mai mare a amplitudinii acțiunilor inhibitorilor ECA în împiedicarea progresiei bolilor cardiovasculare, pare din ce în ce mai probabil ca acești agenți să afecteze în mod favorabil supraviețuirea în diferite moduri.

Blocante ale receptorilor de angiotensină

Investigarea efectului ARB asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost îngreunată de imperativul etic, care decurge din rezultatele studiilor clinice menționate mai sus, de a nu reține inhibitorii ECA de la această populație. Diverse grupuri au adoptat abordări diferite ale acestei probleme, cum ar fi următoarele:

Investigarea efectelor relative ale unui inhibitor ACE și ale unui BRA

Examinarea efectului unui ARB atunci când este suprapus pe „tratamentul standard”, inclusiv un inhibitor ECA

Examinarea populațiilor la care reținerea unui inhibitor ECA este considerată fezabilă din punct de vedere etic, cum ar fi pacienții care nu pot tolera inhibitorii ECA și cei cu funcție sistolica VS păstrată

Tabelul 45-2 enumeră studiile cheie în care a fost examinat efectul BRA asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă.

A doua evaluare a Losartanului la vârstnici (ELITE-II)

Studiul ELITE-II70 a testat ipoteza că ARB losartanul (doza țintă, 50 mg/zi) ar reduce mortalitatea în raport cu inhibitorul ECA captopril (doza țintă, 50 mg de trei ori pe zi), la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă. Această ipoteză s-a bazat pe constatările din primul studiu ELITE,71 în care, cu o ipoteză primară legată de funcția renală, au avut loc mai puține decese la pacienții desemnați aleatoriu să primească losartan decât la cei desemnați aleatoriu să primească captopril. Rezultatele ELITE-II nu au reușit să susțină ipoteza enunțată; numărul de decese în cele două grupuri de tratament a fost similar. Este tentant de concluzionat din ELITE-II că efectul unui ARB asupra mortalității este similar cu cel al unui inhibitor ECA. Cu toate acestea, această concluzie nu este validă statistic, deoarece studiul nu a fost alimentat pentru echivalență sau non-inferioritate; adică, numărul de pacienți studiați (3152) a dat intervale de încredere largi în jurul estimării punctuale pentru riscul relativ de deces pentru pacienții desemnați aleatoriu să primească losartan în comparație cu captopril. S-a speculat că o doză mai mare de losartan ar fi dat rezultate mai favorabile, deși baza pentru astfel de speculații este slabă.

Similitudinea beneficiilor clinice ale inhibitorilor ACE și ale BRA este susținută de constatările cu privire la alte obiective din studiul ELITE-II. Rezultatele din cele două grupuri de tratament nu au fost diferite în ceea ce privește obiectivul combinat de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă, abandon pentru agravarea insuficienței cardiace,

clasa NYHA (care s-a îmbunătățit în ambele grupuri de tratament) și o scală de calitate a vieții legată de sănătate. Aceste constatări oferă sprijin pentru afirmația că ARB-urile sunt agenți eficienți în tratarea pacienților cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă.

Un mod în care ARB losartanul s-a îmbunătățit semnificativ în ceea ce privește constatările observate cu inhibitorul ECA captopril a fost în ceea ce privește toleranța pacientului: 14,7% dintre pacienții desemnați aleatoriu pentru a primi captopril au întrerupt tratamentul din cauza efectelor adverse, în contrast cu doar 9,7% dintre pacienții desemnați aleatoriu să primească losartan. Diferența a fost rezultatul efectelor adverse atribuite bradikininei, în special tusea, care a apărut la aproximativ 3% dintre pacienții desemnați aleatoriu să primească captopril, spre deosebire de mai puțin de 1% dintre cei desemnați aleatoriu să primească losartan.

Valsartan în studiu privind insuficiența cardiacă (Val-HeFT)

Anchetatorii din studiul Val-HeFT au adoptat o abordare diferită de cea a ELITE-II. Ei au emis ipoteza că tratamentul cu o doză mare (160 mg de două ori pe zi) de ARB valsartan ar reduce semnificativ incidența rezultatelor clinice adverse atunci când este adăugat la „tratamentul standard" la pacienții cu insuficiență cardiacă și un ventricul stâng dilatat. Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie valsartan, fie placebo în plus față de tratamentul medical inițial, care a inclus un inhibitor ECA la 93% dintre pacienți și un p-blocant la 35%. Au existat două obiective principale - mortalitatea de orice cauză și combinația de deces sau eveniment cardiovascular major - cu o eroare împărțită în mod egal între cele două; adică, rezultatele ar putea fi considerate pozitive dacă valsartanul a avut rezultate mai bune decât placebo în ceea ce privește oricare dintre obiectivele finale, cu o valoare a probabilității mai mică de aproximativ 0,025,72.

Nu a existat nicio diferență între cei care au primit valsartan și cei placebo în ceea ce privește mortalitatea de orice cauză. Cu toate acestea, a existat o reducere semnificativă de 13% a obiectivului primar combinat, un efect determinat doar de reducerea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă.72 Au fost observate beneficii semnificative suplimentare la pacienții cu valsartan în ceea ce privește clasa NYHA, semnele și simptomele insuficienței cardiace și FEVS. Prin urmare, studiul Val-HeFT a fost primul studiu cu un ARB care a demonstrat o descoperire clinică semnificativă, în ceea ce privește un obiectiv primar îndreptat către un rezultat clinic important, într-o populație de pacienți cu insuficiență cardiacă.

Descoperirile Val-HeFT au fost complicate de rezultatele din diferite subseturi de pacienți. Au fost observate interacțiuni semnificative între tratament x subgrup în ceea ce privește utilizarea inițială a inhibitorilor ECA și utilizarea inițială a p-blocantelor. Cei 7% din populație care nu au primit un inhibitor ECA la momentul inițial, probabil din cauza intoleranței, au prezentat un beneficiu semnificativ mai mare, în ceea ce privește obiectivul combinat, decât cei 93% dintre pacienții cărora li sa administrat un inhibitor ECA. Acest

grup mic a contribuit în mod important la rezultatul general și oferă cea mai bună estimare până în prezent a efectului pe care un ARB îl are asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă. Estimarea punctuală pentru reducerea mortalității și morbidității combinate a fost de 45% în cadrul acestui grup.

De îngrijorare a fost interacțiunea semnificativă a tratamentului x subgrup pentru utilizarea inițială a p-blocantelor, care a evidențiat, în mod similar, o îmbunătățire semnificativ mai mare a obiectivului combinat.

în rândul pacienților care nu au primit p-blocante. Pentru pacienții care au primit p-blocante, estimarea punctuală a favorizat placebo față de valsartan. Această constatare este direcțional aceeași cu o tendință nesemnificativă observată în ELITE-II, în care captoprilul a fost superior losartanului în rândul celor 25% din populația studiului respectiv care a primit un p-blocant la momentul inițial. Astfel de rezultate trebuie interpretate cu prudență și ar putea fi legate de alte caracteristici neidentificate în cadrul populației care sunt corelate cu utilizarea p-blocantelor sau ar putea rezulta dintr-o interacțiune neidentificată între p-blocante și ARB, în special pentru pacienții cărora li se administrează și un inhibitor ECA.

Studiul Val-HeFT oferă cel mai mare sprijin pentru utilizarea unui ARB într-o populație pe care nu a fost intenționat să o studieze: pacienții care nu au primit un inhibitor ECA. Deoarece acest grup a fost mic, pentru că nu a fost intenția studiului și din cauza bogăției de date care susțin utilizarea inhibitorilor ECA, rezultatele Val-HeFT nu modifică recomandarea de a lua în considerare inhibitorii ECA agenți de primă linie pentru toți pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție redusă. Cu toate acestea, Val-HeFT acordă cu siguranță credibilitate recomandării menționate anterior de a prescrie un ARA pentru pacienții care nu pot tolera inhibitorii ECA, în special cei intoleranți din cauza tusei sau a angioedemului. De asemenea, sugerează un rol pentru adăugarea unui ARB la un inhibitor ACE, în special pentru pacienții care continuă să fie simptomatici și care nu pot tolera un p-blocant.

Candesartan în studiul de evaluare a insuficienței cardiace în reducerea mortalității (CHARM).

Studiul CHARM73 a folosit un design nou, împărțind populația cu insuficiență cardiacă în trei grupuri:

Cei cu fracție de ejecție redusă, care au primit un inhibitor ECA (CHARM-Added)74

Cei care nu puteau tolera inhibitorii ECA (CHARM- Alternative)75

Cele cu fracția de ejecție conservată (CHARM- Preserved)76

În fiecare studiu, pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi candesartan, 32 mg pe zi sau placebo; obiectivul principal a fost compusul de deces cardiovascular sau internare la

spital pentru insuficienta cardiaca congestiva. Obiectivul primar a fost îmbunătățit semnificativ pentru pacienții atât din grupul CHARM-Added cât și din grupul CHARM-Alternative care au fost repartizați aleatoriu pentru a primi candesartan (Figura 45-7).74-75 Astfel, programul CHARM a demonstrat, în cel mai definitiv mod până în prezent, că un ARB realizează o îmbunătățire semnificativă a rezultatelor clinice într-o populație de fracție cu inhibitori de ejecție scăzute. Deși o reducere a mortalității de toate cauzele nu a atins o semnificație statistică, amploarea beneficiului pentru obiectivul principal a sugerat că efectul clinic al unui ARB la această populație a fost cel puțin comparabil cu cel realizabil cu un inhibitor ECA. În plus, grupul CHARM-Adăugat a demonstrat clar, pentru prima dată, că adăugarea unui ARB la un inhibitor ECA ar obține beneficii clinice adiționale. Totuși, studiul CHARM-Added a ridicat o serie de întrebări. În primul rând, cum pot medicii să fie siguri că pacienții au fost tratați optim cu inhibitori ai ECA? Autorii au înlăturat această îngrijorare printr-o analiză detaliată care demonstrează că populația a fost într-adevăr bine tratată cu doze adecvate de inhibitori ai ECA și că beneficiul a fost menținut la pacienții care au primit cele mai mari doze din aceste medicamente. VALIANT a fost mai potrivit pentru a pune „pur" întrebarea beneficiului relativ al fiecărei clase de medicamente și al combinației, în măsura în care atât valsartanul, cât și captoprilul au fost administrate ca medicamente de studiu în condiții „orb". Cu toate acestea, populațiile de medicamente și de pacienți testate au fost, de asemenea, diferite. Este dificil de argumentat cu implicația întrebării „lumea reală".

FIGURA 45-7 Efectul candesartanului asupra mortalității cardiovasculare sau a internării în spital pentru insuficiență cardiacă. Datele pentru două grupuri de pacienți care au fost repartizați aleatoriu pentru a primi candesartan sau placebo sunt descrise: (A) pacienți care nu au primit un inhibitor ECA (Candesartan în evaluarea insuficienței cardiace în reducerea mortalității [CHARM] - studiu alternativ) și (B) pacienți care au primit un inhibitor ECA (trialul CHARM-A). Mărimea efectului candesartanului a fost redusă la grupul de pacienți care au primit un inhibitor ECA. ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; CI, interval de încredere. (A modificat de la Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, și colab. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și cu funcție sistolica redusă a ventriculului stâng, intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet 2003; 362:772, J.M. K, et al. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și

funcție sistolica ventriculară redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added 2003; 362:767-771.)

întrebat de CHARM-Added: și anume, ce se întâmplă când un ARB este adăugat într-o populație deja bine tratată cu un inhibitor ECA? În al treilea rând, cum cântăresc clinicienii meritele relative ale adăugării unui ARB față de un blocant al aldosteronului la un pacient tratat cu inhibitori ECA care continuă să fie simptomatic și cum rămâne cu combinația tuturor celor trei medicamente? Din păcate, niciun studiu nu a abordat această întrebare specifică și, prin urmare, nu există răspunsuri definitive. Majoritatea clinicienilor au ales să adauge un blocant de aldosteron, mai degrabă decât un ARB, în acest cadru. Șaptesprezece la sută din populația CHARM-Added a primit, de asemenea, un blocant aldosteronului și nu a existat o diferență clară în ceea ce privește beneficiul rezultat al candesartanului în acest subgrup. Cu toate acestea, cifrele au fost prea mici pentru a trage concluzii și există îngrijorări cu privire la potențialul de hiperkaliemie cu combinația cu trei căi. Prin urmare, ghidurile de practică clinică s-au abținut de la recomandarea acestei combinații.

CHARM-Preserved a produs un rezultat mai ambiguu. Candesartanul a demonstrat o tendință favorabilă pentru obiectivul primar, dar nu a atins semnificație statistică. Această constatare, împreună cu un rezultat negativ al studiului mai recent Irbesartan în insuficiență cardiacă cu funcție sistolice păstrată (I-PRESERVE), efectuat într-o populație similară,79 a lăsat îndoieli considerabile cu privire la valoarea blocării RAAS la pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS conservată. Cu toate acestea, constatările favorabile pentru ARA asupra obiectivelor cardiovasculare la populațiile cu FEVS normală, hipertensiune arterială și hipertrofie VS80 și în populațiile cu diabet zaharat și microalbuminurie81 continuă să sugereze o valoare potențială în populația cu insuficiență cardiacă și FEVS normală. Este nevoie de mai multă muncă pentru a viza populația specifică care ar putea beneficia și natura efectelor care ar putea demonstra un astfel de beneficiu.

Evaluarea finală a insuficienței cardiace a Losartanului antagonist al angiotensinei II (HEAAL)

Pornind de la presupunerea că o doză mai mare de losartan ar fi putut produce un beneficiu mai mare în ELITE-II, studiul HEAAL120 a randomizat 3846 de pacienți cu insuficiență cardiacă clasa II-IV NYHA, FEVS <40% și intoleranță la inhibitorul ECA la losartan 150 mg pe zi sau 50 mg pe zi. Cu o urmărire mediană de 4,7 ani, comparativ cu doza mai mică, doza mai mare de losartan a fost asociată cu o reducere cu 10% a ratei obiectivului primar de deces sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă (raportul de risc 0-90, interval de încredere 95% 0-82-0-99; p=0-027) (Tabelul 45-2). Doza mai mare a fost asociată cu creșterea incidenței hiperkaliemiei, insuficienței renale și hipotensiunii arteriale; cu toate acestea, frecvența întreruperii tratamentului pentru evenimentul advers a fost scăzută (în general <2 la 100 pacient-ani) și nu diferită semnificativ între cele două grupuri. HEAAL este singurul studiu care examinează efectul dozei de ARB asupra rezultatelor clinice și unul dintre puținele astfel de studii ale oricărei terapii cardiovasculare. Acesta a demonstrat beneficiul clinic incremental al inhibării mai mari a RAAS în insuficiența cardiacă și a arătat

importanța țintirii aceleiași strategii de dozare în practica clinică ca cea utilizată în studiile clinice pentru a reproduce beneficiul demonstrat al populației asupra rezultatelor clinice.

Blocante ale receptorilor de aldosteron

Studiile clinice au arătat o „recunoaștere” a nivelului de aldosteron după un tratament prelungit cu un ARB sau un inhibitor ECA în insuficiența cardiacă cronică, ceea ce indică faptul că secreția de aldosteron nu este pe deplin sub controlul angiotensinei II.52-82 Această observație, cuplată cu faptul că receptorul mineralocorticoid poate fi activat prin stimuli alternativi, iar astfel de stimulare a bolii multifațete poate accelera accelerarea bolii cardiovasculare. justificare pentru explorarea beneficiilor antagoniștilor receptorilor mineralocorticoizi, pe lângă inhibitorii ECA sau ARA.

Două studii au demonstrat reducerea mortalității atunci când pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă au fost tratați cu un blocant al receptorilor mineralocorticoizi. În Studiul de Evaluare Randomizat Aldactone (RALES), 27 de cercetători au investigat efectul spironolactonei la pacienții cu FEVS redusă și cu simptome actuale sau recente de insuficiență cardiacă de clasa IV NYHA. În această populație, cei desemnați aleatoriu pentru a primi spironolactonă, 25 până la 50 mg o dată pe zi, au manifestat o reducere semnificativă a mortalității (Figura 45-8). În cadrul acestui studiu, a existat o proporție mare de pacienți care au luat terapie cu inhibitori ECA de fond, dar nu și p-blocante. Studiul de eficacitate și supraviețuire a insuficienței cardiace după infarctul miocardic eplerenonei (EPHESUS)83 a fost o investigație a efectului eplerenonei la pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă în cadrul infarctului miocardic acut. EPHESUS a demonstrat o mortalitate redusă la pacienții desemnați aleatoriu să primească eplerenonă, 50 mg o dată pe zi, în comparație cu cei desemnați aleatoriu pentru a primi placebo, pe lângă tratamentul cu inhibitori ECA și p-blocante (vezi Figura 45-7).

Rezultatele studiilor RALES și EPHESUS susțin utilizarea agenților de blocare a receptorilor mineralocorticoizi (vezi Tabelul 45-5) la cel puțin subgrupuri de pacienți cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă. Este incert dacă beneficiile lor derivă în principal din efectele asupra echilibrului fluidelor și electroliților sau din efectele asupra unor procese precum fibroza și inflamația în țesuturile cardiace sau vasculare. De asemenea, este incert dacă beneficii similare ar fi evidente în grupurile de pacienți cu caracteristici clinice diferite, cum ar fi cei care nu au avut recent infarct miocardic și cei ale căror simptome au fost mai puțin severe decât cele din populația RALES.

Hiperkaliemia gravă, definită ca o concentrație de potasiu seric de 6,0 mmol/L sau mai mare, a fost raportată la 1,7% dintre pacienții din RALES care au luat spironolactonă, în comparație cu 1,2% dintre cei care au primit placebo și la 5,5% dintre pacienții din

668 EPHESUS care au luat eplerenonă, în comparație cu 3,9% dintre cei care au luat placebo. În ciuda acestor incidențe scăzute, s-a exprimat îngrijorarea I cu privire la potențialul advers al hiperkaliemiei la pacienții tratați cu spironolactonă sau

eplerenonă în cadrul clinic, având în vedere probabilitatea mai mare de comorbiditate și pentru că gradul de monitorizare a pacientului este probabil ca CH 45 să fie mai mic. Utilizarea inhibitorilor ECA sau ARB și în special la pacienții cu insuficiență renală.

Implicații clinice

Inhibitorii ECA au reprezentat prima poveste majoră de succes în efortul de a îmbunătăți rezultatele clinice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Datorită bogăției de date care demonstrează reducerea morbidității și mortalității, acestea rămân un pilon de bază al terapiei pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție redusă. Rezultatele la alte populații cu ateroscleroză stabilită sau cu riscuri cardiovasculare multiple, cum ar fi cele raportate în studiul Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), au extins și mai mult indicațiile pentru această clasă de agenți85. Agenții care blochează receptorul AT1, având mecanisme de acțiune care se suprapun, dar diferă de cele ale inhibitorilor ECA, au fost dificil de investigat atunci când pacienții sunt tolerați complet cu inhibitori ai ECA. Cu toate acestea, rezultatele studiilor disponibile susțin eficacitatea clinică a acestor agenți. Ele produc în mod clar mai puține efecte secundare decât inhibitorii ECA. La pacienții care nu pot tolera inhibitorii ECA din cauza tusei sau angioedemului, utilizarea lor este justificată, iar utilizarea lor ca tratament suplimentar poate fi justificată la anumite populații. În plus, ghidurile și panourile de metrică de calitate au indicat că BRA sunt alternative acceptabile la inhibitorii ECA ca agenți de primă linie la pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS redusă.86

Pentru pacienții care continuă să fie simptomatici în timp ce primesc inhibitori ai ECA și p-blocante, medicii au de ales între adăugarea unui ARB sau a unui blocant al receptorilor de aldosteron. Majoritatea au ales un blocant al receptorilor de aldosteron, pe baza reducerii mortalității în RALES și EPHESUS și din cauza credinței într-o mai mare suprapunere mecanică între inhibitorii ACE și BRA. Experiența limitată, împreună cu îngrijorarea cu privire la riscul de hiperkaliemie, a exclus o recomandare generală pentru luarea în considerare a combinației tuturor celor trei clase de agenți. Utilizarea oricăruia dintre acești agenți, dar în special a blocanților receptorilor de aldosteron în combinație fie cu un inhibitor ECA, fie cu un BRA, necesită o monitorizare atentă a nivelurilor de potasiu seric.

CARACTERISTICILE PACIENȚILOR ȘI BENEFICIILE BLOCULUI SISTEMULUI RENINA-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON

Pe baza studiilor clinice descrise anterior, ghidurile de practică clinică pentru insuficiența cardiacă au susținut prescrierea de inhibitori ai ECA pentru toți pacienții cu FEVS redusă87, iar ghidurile din 2006 au susținut ARB pentru pacienții cu intoleranță la inhibitorii ECA86. sau mai puțin probabil să beneficieze clinic de pe urma tratamentului conceput pentru a inhiba RAAS.

Severitatea bolii și efectele medicamentelor

Este de la sine înțeles că pacienții cu cel mai mare grad de activare a RAAS ar avea cea mai mare șansă de a beneficia de inhibitorii ACE sau ARB. Cu toate acestea, gradul de activare este dificil de măsurat la un anumit pacient, deoarece activitatea reninei plasmatice variază cu încărcarea cu sodiu și deoarece producția de angiotensină II și expresia receptorului de angiotensină sunt reglate la nivel local de țesut. Cu toate acestea, există o corelație aproximativă între activarea RAAS și severitatea sindromului clinic de insuficiență cardiacă.34-88-89.

În cadrul studiilor care demonstrează beneficiul clinic pentru inhibitorii ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă, diferența dintre rezultatele medicamentului activ și placebo pare a fi mai marcată în studiile în care insuficiența cardiacă clinică a fost cea mai severă (vezi Tabelul 45-1). CONSENSUS a demonstrat o reducere cu 31% a mortalității după 1 an de terapie în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă de clasa IV tratați cu enalapril. Studiul de tratament SOLVD, a cărui populație a fost formată predominant din pacienți cu simptome de clasa II și III, a demonstrat o reducere cu 16% a mortalității cu enalapril. Studiul de prevenire SOLVD, care includea pacienți care nu necesitau tratament pentru simptomele insuficienței cardiace, a arătat doar o tendință nesemnificativă de 8% către reducerea mortalității cu enalapril.

În cadrul studiului de tratament SOLVD, în care intrarea a necesitat o fracție de ejecție de 35% sau mai puțin, analiza de subgrup a arătat că pacienții cu cea mai mică fracție de ejecție inițială au manifestat cel mai mare beneficiu din tratamentul cu enalapril. Într-un substudiu al efectului inhibitorului ECA asupra funcției și volumelor VS în ambele studii SOLVD, enalaprilul a prevenit dilatarea VS în diferite subgrupe, deși un efect mai mare a fost observat în rândul pacienților din studiul de tratament (care au fost simptomatici) decât în rândul celor din studiul de prevenire (care au fost asimptomatici).49,50. Activitatea mediană a reninei plasmatice a fost aproape normală în rândul pacienților din studiul de prevenire.89

Hiponatremia a fost legată de o sensibilitate mai mare la tratamentul cu inhibitori ai ECA90, probabil pentru că populația cu hiponatremie a inclus o proporție mai mare de pacienți cu niveluri plasmatice excesive de renină. Prezența hiponatremiei indică o probabilitate mai mare de a dezvolta hipotensiune arterială cu inițierea unui inhibitor ECA, dar indică și o probabilitate mai mare de a obține un beneficiu simptomatic pe termen scurt dacă medicamentul poate fi tolerat. Prezența azotemiei și a hipotensiunii arteriale identifică, de asemenea, pacienții la care inhibitori ECA și BRA, care trebuie titrați cu precauție, începând cu doze mici de agenți cu acțiune mai scurtă (de exemplu, captopril, 6,25 mg de trei ori pe zi). Cu toate acestea, dacă se poate stabili regimul de dozare adecvat, este posibil ca acești pacienți să beneficieze de un tratament pe termen lung cu acești agenți.

În ciuda amplitudinii mai mari a beneficiilor clinice demonstrate ale inhibitorilor ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă clinică mai severă, există dovezi ample - în special, reducerea marcată a progresiei către insuficiență cardiacă clinică evidentă și a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă ca urmare a tratamentului cu enalapril în studiul de prevenire SOLVD - pentru a sprijini utilizarea inhibitorilor ACEEF la pacienții cu LVV asimptomatici.

Inhibarea sistemului renină-angiotensină ca strategie preventivă

Există tot mai multe dovezi că agenții care inhibă RAAS la pacienții selectivi fără insuficiență cardiacă sau FEVS redusă pot fi utilizați ca mijloc de prevenire a dezvoltării insuficienței cardiace. Studiul HOPE oferă un sprijin puternic pentru utilizarea inhibitorilor ECA la pacienții cu boală aterosclerotică evidentă clinic și la cei cu diabet și un factor de risc suplimentar pentru boală aterosclerotică, dar cu absența insuficienței cardiace clinice sau a fracției de ejecție reduse.85 Printre efectele ramiprilului în acest studiu a fost o reducere cu 23% a dezvoltării insuficienței cardiace. Măsura în care acest efect este mediat prin reducerea incidenței infarctului miocardic, spre deosebire de un efect protector direct asupra miocardului, este incertă. Două studii, Trialul Irbesartan și Nefropatia Diabetică (IDNT)91 și Reducerea

ale punctelor finale în studiul privind diabetul zaharat non-insulino-dependent (RENAAL)81, au demonstrat rezultate clinice îmbunătățite cu utilizarea ARA la pacienții cu funcție renală alterată. Printre pacienții diabetici cu creșteri ușoare ale proteinelor urinare și ale nivelului creatininei serice, ARB au prevenit progresia către insuficiență renală mai avansată, în plus față de păstrarea funcției renale. În plus, tratamentul pare să reducă incidența insuficienței cardiace, deși aceasta din urmă nu a fost un obiectiv prespecificat.

Inhibarea sistemului renină-angiotensină la pacienții cu fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată (vezi capitolul 48)

Pentru studiile clinice pe scară largă până în prezent, în care au fost raportate efectele fie ale inhibitorilor ECA, fie ale BRA asupra rezultatelor clinice în insuficiența cardiacă, criteriile de intrare au inclus FEVS redusă. Există o rațiune amplu pentru a anticipa că inhibitorii ACE sau BRA, sau ambele, ar oferi beneficii în rezultatele clinice la mulți pacienți cu FEVS conservată. Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă și FEVS conservată, cu ventricul stâng nedilatat, au hipertrofie VS ca urmare a hipertensiunii arteriale de lungă durată. S-a demonstrat că atât inhibitorii ECA, cât și BRA-urile încetinesc progresia sau induc regresia hipertrofiei VS la pacienții hipertensivi92-93 prin efectele lor antihipertensive și poate prin efectele directe asupra miocardului. S-a demonstrat că angiotensina II are un efect lusitrop negativ (adică, îmbunătățește relaxarea miocardică) la modelele animale de hipertrofie VS94, iar în studiile la om, relaxarea este accelerată în timpul perfuziei intracoronariane a unui inhibitor ECA la pacienții cu hipertrofie VS95.

Până în prezent, sprijinul direct pentru inhibarea RAAS la pacienții cu insuficiență cardiacă și FEVS conservată este disponibil numai din studiile mici care au sugerat îmbunătățirea cu inhibitori ai ECA sau ARB a simptomelor sau măsurilor capacității funcționale la astfel de pacienți. Rezultatele studiului I-PRESERVE nu au arătat nicio dovadă clară a beneficiului.79

Până când sunt disponibile mai multe date, utilizarea agenților care inhibă RAAS rămâne o considerație rezonabilă pentru majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă și FEVS conservată, în special cei cu boală hipertensivă, hipertrofică. Dincolo de eficacitatea inhibitorilor ECA și a BRA ca agenți antihipertensivi eficienți, un număr mare dintre acești

pacienți cu boală aterosclerotică, diabet și insuficiență renală sunt probabil să îndeplinească criteriile de includere pentru studiile care au raportat rezultate clinice îmbunătățite cu unul sau altul dintre acești agenți. Se speră că rezultatele investigațiilor în curs cu antagoniști RAAS vor oferi o direcție mai clară în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă și LVEF conservată.

Factori genetici și rasiali care influențează răspunsul la inhibarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (vezi capitolele 42 și 49)

Viitorul este promițător pentru identificarea factorilor genetici care pot influența răspunsul la o anumită abordare farmacologică. Atât oportunitățile, cât și obstacolele din acest domeniu sunt evidente în cazul polimorfismului genei ACE, care a fost explorat pe scară largă pentru efectul său asupra dezvoltării bolilor cardiovasculare. În special, o ștergere homozigotă a unui marker de 287 de perechi de baze (d, d) în gena ACE umană este asociată cu niveluri mai mari de exprimare a ACE miocardice și a fost legată în mod variabil de incidența crescută a infarctului miocardic, hipertrofiei VS și insuficienței cardiace. Cu toate acestea, aceste observații au fost extrem de variabile; multe studii au arătat că nu există nicio relație. Este probabil ca polimorfismul ACE să interacționeze cu mulți alți factori genetici necunoscuți și astfel importanța sa depinde de populația investigată. Chiar și în cadrul populațiilor care au prezentat o relație semnificativă, contribuția polimorfismului ACE la riscul statistic general de boală a fost relativ mică.

O serie de observații au susținut punctul de vedere al variabilității ca răspuns la intervenția RAAS pe baza rasei. În general, afro-americanii tind să aibă o proporție mai mare de hipertensiune arterială cu renină scăzută decât omologii lor non-afro-americani. Descoperiri similare au fost observate într-o analiză post-hoc a studiilor V-HeFT I și II.100 Cu toate acestea, astfel de constatări nu trebuie interpretate ca o justificare pentru reținerea tratamentului cu inhibitori ECA sau ARB de la pacienții afro-americani. Proporția de pacienți afro-americani investigați în SOLVD a fost mică și nu se poate trage nicio concluzie dintr-o analiză a efectului tratamentului exclusiv în cadrul acestui subgrup. În plus, afro-americanii nu sunt în niciun caz omogeni genetic și, deși poate fi prezentă o tendință generală a populației, mulți afro-americani ar beneficia probabil de un tratament îndreptat către RAAS. Singura modalitate de a rezolva această întrebare ar fi efectuarea unui studiu controlat cu placebo exclusiv printre afro-americani, dar un studiu în care placebo este înlocuit cu un inhibitor ECA ar fi lipsit de etică.

Studiile clinice în curs și viitoare vor include metode de screening pentru anumite genotipuri pentru corelarea lor cu efectul clinic. Legătura genomică cu răspunsul la un anumit tratament va fi demonstrată mai lent pentru insuficiența cardiacă - un sindrom multiform care este produsul complex al mai multor factori genetici și de mediu - decât pentru afecțiunile care sunt mai direct legate de un număr mic de variabile genetice.

CARACTERISTICI ȘI RECOMANDĂRI DE DOZARE PENTRU AGENȚI SPECIFICI

Cei doi factori care au prezentat cea mai mare variabilitate între inhibitorii ECA sunt farmacocinetica și legarea de țesut. Pe baza diferențelor în timpul de înjumătățire plasmatică, care au determinat proiectarea studiului clinic, intervalele de dozare recomandate pentru inhibitorii ECA variază de la o dată pe zi la trei ori pe zi (Tabelul 45-3). Majoritatea pacienților tolerează destul de bine inițierea unui inhibitor ECA sau ARA. Cu toate acestea, atunci când tratamentul este inițiat la pacienții cu risc de toxicitate, în special cei cu tensiune arterială marginală sau funcție renală marginală, este înțelept să începeți cu doze mici și să luați în considerare un agent cu un timp de înjumătățire plasmatică scurt, cum ar fi captoprilul.

Într-un studiu, s-a observat o relativă economisire a funcției renale cu captopril, în comparație cu enalapril101, probabil din cauza unei economii intermitente a presiunii de filtrare glomerulară. Pe parcursul zilelor sau săptămânilor de tratament, nu este clar că această diferență reprezintă un avantaj semnificativ, în măsura în care variația efectului medicamentului în intervalul de dozare este probabil să confere eficacitate intermitentă, precum și economisirea intermitentă a filtrării glomerulare. Rata redusă de filtrare glomerulară cu inhibitori ai ECA și cu BRA nu reprezintă un efect toxic renal. De fapt, se crede că reducerea cronică a presiunii de filtrare glomerulară contribuie la protecția renală cu inhibarea pe termen lung a RAAS, în special la pacienții diabetici.102 Cu toate acestea, inițierea cu un agent cu acțiune scurtă permite inversarea mai rapidă a funcției renale atunci când funcția scade la un interval inacceptabil clinic. Odată ce se demonstrează că un pacient tolerează inhibarea RAAS, a

Se poate face apoi tranziția către un agent cu acțiune mai lungă, care va fi mai propice pentru complianța pacientului.

Legarea de țesut a diferiților inhibitori ai ECA este semnificativ variabilă. Importanța clinică a acestei variabilități a fost sugerată de studiile pe animale care au arătat efecte diferențiate asupra remodelării cardiovasculare între agenții cu legare variată de țesut, în prezența unor efecte comparabile asupra hemodinamicii sistemice. Nu este clar dacă aceste diferențe se traduc în trăsături de diferențiere relevante clinic. Enalaprilul, care are legare scăzută de țesut în comparație cu alți inhibitori ECA, s-a dovedit într-o varietate de studii clinice a fi foarte eficient în reducerea morbidității și mortalității în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. O comparație individuală la scară largă a rezultatelor clinice ar ajuta la rezolvarea problemei relevanței legării țesuturilor pentru eficacitatea clinică.

A fost la fel de dificil să se stabilească dozele optime pentru inhibitorii ACE și ARB și blocanții receptorilor de aldosteron (Tabelele 45-3, 45-4 și, respectiv, 45-5). Selectarea dozelor în cadrul studiilor clinice a rezultatului s-a bazat pe studii de doze mici, în care cercetătorii au avut tendința de a examina efectele hemodinamice acute ale acestor agenți. Datele disponibile doză-răspuns nu sunt probabil să fie definitive, chiar și în ceea ce privește efectele hemodinamice, deoarece este probabil ca cele mai mari relații hemodinamice doză-răspuns să fie neliniare. Mai mult, există puține motive să ne așteptăm că o doză care este „optimă” pentru obținerea unui răspuns hemodinamic acut dat va

reprezenta doza care este optimă pentru obținerea unor rezultate clinice îmbunătățite cu o frecvență acceptabilă a evenimentelor adverse.

Răspunsul practic la întrebarea privind dozajul a fost de a recomanda strategia de dozare care s-a dovedit că atinge un rezultat clinic dat la nivelul unei populații, cu acceptarea posibilității ca o doză sau strategie alternativă, dacă ar fi fost testată, ar fi funcționat și mai bine. Este tipic ca astfel de strategii să implice titrare în sus la o anumită țintă, prin care titrarea este oprită sau inversată dacă se observă un efect advers. Dozele maxime recomandate enumerate în Tabelul 45-3 tind să reprezinte dozele țintă în studiile care au demonstrat o morbiditate, mortalitate redusă sau ambele. De exemplu, doza țintă de enalapril în studiile SOLVD a fost de 10 mg de două ori pe zi. Strategia de titrare a dus la o doză medie în cadrul grupelor de tratament activ de 16,6 mg/zi în studiul de tratament și 16,7 mg/zi în studiul de prevenire.

Au fost făcute încercări de a clarifica problema dozării în studiile în care au fost comparate rezultatele clinice ale administrării de doze mari versus mici ale unui inhibitor ECA. În studiul ATLAS, cercetătorii au comparat doze mici cu doze mari de lisinopril la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică VS (LVEF <30%). Dozele medii pentru primitorii cu doze mari au ajuns la 33,4 mg/zi, spre deosebire de 4,5 mg/zi pentru primitorii cu doze mici. În acest studiu pe termen lung, primitorii cu doze mari au demonstrat o tendință către ratele de mortalitate îmbunătățite (8% reducere a riscului relativ, P = 0,13), dar o reducere semnificativă a obiectivului combinat de deces și spitalizare (24% reducere a riscului relativ, P = 0,002). Aceste date sugerează că tratamentul cu doze mari de inhibitori ai ECA este superior terapiei cu doze mici, deși nu cu o marjă mare. O dovadă suplimentară a acestei interacțiuni doză-rezultat a fost furnizată de Luzier și asociații, care au analizat doza de inhibitor al ECA și ratele de reinterne dintr-o analiză retrospectivă a pacienților cu insuficiență cardiacă. Ei au raportat că ratele de reinterne au fost semnificativ mai mari (28%) în rândul pacienților care au luat doze mai mici de enalapril (<5 mg/zi sau echivalent cu inhibitori ECA) decât în rândul celor care au primit doze recomandate de enalapril (<20 mg/zi sau echivalent cu inhibitori ECA). Astfel, aceste date susțin ideea că titrarea dozelor de inhibitori ai ECA la nivelurile recomandate sau maxime este superioară terapiei cu doze mici în prevenirea spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă.

INTERACȚII MEDICAMENTE POTENCIALE ALE INHIBITORILOR ENZIMEI DE CONVERSIE A ANGIOTENSINEI

Studiul Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) a repartizat aleatoriu peste 1500 de pacienți cu insuficiență cardiacă din clasele II până la IV NYHA și cu FEVS mai mică de 35% pentru a primi warfarină, aspirină sau clopidogrel. Obiectivul principal a fost mortalitatea de orice cauză, accidentul vascular cerebral nefatal și infarctul miocardic nefatal. După o perioadă medie de urmărire de 2,5 ani, nu au existat diferențe în ceea ce privește obiectivul principal între cele trei grupuri. Pacienții tratați cu warfarină au prezentat mai puține spitalizări pentru insuficiență cardiacă decât pacienții tratați cu aspirină. O perspectivă suplimentară asupra acestei probleme poate fi aruncată de rezultatele studiului în curs de desfășurare cu Warfarină versus Aspirina în Fracția de ejecție cardiacă redusă (WARCEF).

DIRECȚII VITORIALE

În două studii mici separate, semnificația polimorfismului receptorului AT1 A1166C a fost analizată pentru orice interacțiune cu polimorfismul de ștergere a ACE. Printre pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică care au fost homozigoți pentru alela de deleție ACE (d, d), ratele de supraviețuire au fost mai slabe atunci când au fost homozigoți sau heterozigoți pentru alela 1166C. Această combinație de genotipuri aparent nefavorabile a fost asociată cu prezența anomaliilor de umplere diastolică, determinate prin ecocardiografie la pacienții cu FEVS normală. Rezultatele ambelor studii destul de mici necesită confirmare în studiile clinice prospective la scară mai mare. Cu toate acestea, ele demonstrează puterea potențială a analizelor genomice în identificarea pacienților cu risc ridicat. Și mai interesantă va fi determinarea acelor genotipuri care conferă o probabilitate mare de răspuns la o anumită terapie; scopul final este terapia individualizată, direcționată pentru a optimiza rezultatele clinice.

REFERINȚE

Antonaccio, MJ (1983). Dezvoltarea și farmacologia inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. J Pharmacol, 14, 29-45.

Urata, H., Healy, B., Stewart, RW, și colab. (1990). Căile de formare a angiotensinei II în inimile umane normale și în deficiență. Circ Res, 66, 883-890.

Urata, H., Boehm, KD, Philip, A., et al. (1993). Localizarea celulară și distribuția regională a unei chimaze care formează angiotensină II în inima umană. J Clin Invest, 91, 1269-1281.

MacFadyen, RJ, Lee, AF, Morton, JJ și colab. (1999). Cât de des sunt crescute concentrațiile de angiotensină II și aldosteron în timpul tratamentului cronic cu inhibitori ai ECA în insuficiența cardiacă? Inima, 82, 57-61.

Roig, E., Perez-Villa, F., Morales, M., et al. (2000). Implicațiile clinice ale creşterii angiotensinei II plasmatice în ciuda terapiei cu inhibitori ai ECA la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Eur Heart J, 21, 53-57.

Linz, W., Wiemer, G., Gohlke, P., și colab. (1995). Contribuția kininelor la acțiunile cardiovasculare ale inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei. Pharmacol Rev, 47, 25-49.

Linz, W., Wiemer, G., & Scholkens, BA (1993). Contribuția bradikininei la efectele cardiovasculare ale ramiprilului. J Cardiovasc Pharmacol, 22, S1-S8.

Baumgarten, CR, Linz, W., Kunkel, G., și colab. (1993). Ramiprilatul crește fluxul de bradikinină din inimile izolate de șobolan. Br J Pharmacol, 108, 293-295.

Mombouli, JV și Vanhoutte, PM (1999). Disfuncția endotelială: de la fiziologie la terapie. J Mol Cell Cardiol, 31, 61-74.

Yamasaki, S., Sawada, S., Komatsu, S., și colab. (2000). Efectele bradikininei asupra sintezei prostaglandinei I(2) în celulele endoteliale vasculare umane. Hipertensiune arterială, 36, 201-207.

McDonald, KM, Mock, J., D'Aloia, A., et al. (1995). Antagonismul bradicininei inhibă efectul anti-creștere al inhibării enzimei de conversie în miocardul câinelui după necroza miocardică transmurală discretă. Tiraj, 91, 2043-2048.

Wollert, KC, Studer, R., Doerfer, K., et al. (1997). Efectele diferențiale ale kininelor asupra hipertrofiei cardiomiocitelor și matricei interstițiale de colagen în miocardul supraviețuitor după infarctul miocardic la șobolan. Tiraj, 95, 1910-1917.

Linz, W., & Scholkens, BA (1992). Un antagonist specific al receptorului B2-bradikinină HOE 140 elimină efectul antihipertrofic al ramiprilului. Br J Pharmacol, 105, 771-772.

Matsubara, H. (1998). Rolul patofiziologic al receptorului angiotensinei II de tip 2 în bolile cardiovasculare și renale. Circ Res, 83, 1182-1191.

Yamada, T., Horiuchi, M., & Dzau, VJ (1996). Receptorul angiotensinei II de tip 2 mediază moartea celulară programată. Proc Natl Acad Sci USA, 93, 156-160.

Mulrow, PJ (1999). Reglarea angiotensinei II și a aldosteronului. Regul Pept, 80, 27-32.

Biollaz, J., Brunner, HR, Gavras, I., et al. (1982). Terapia antihipertensivă cu MK 421: relații angiotensină II-renină pentru a evalua eficacitatea blocării enzimei de conversie. J Cardiovasc Pharmacol, 4, 966-972.

Young, MJ, Lam, EYM și Rickard, AJ (2007). Activarea receptorilor mineralocorticoizi și fibroza cardiacă. Clin Sci, 112, 467-475.

Delyani, JA, Robinson, EL și Rudolph, AE (2001). Efectul unui antagonist selectiv al receptorilor de aldosteron în infarctul miocardic. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 281, H647-H654.

Suzuki, G., Morita, H., Mishima, T., et al. (2002). Efectele monoterapiei pe termen lung cu eplerenonă, un nou blocant al aldosteronului, asupra progresiei disfuncției ventriculare stângi și remodelării la câinii cu insuficiență cardiacă. Circulation, 106, 2967-2972.

Silvestre, JS, Heymes, C., Oubenaissa, A., et al. (1999). Activarea producției de aldosteron cardiac în infarctul miocardic de șobolan: efectul blocării receptorului de angiotensină II și rolul în fibroza cardiacă. Circulation, 99, 2694-2701.

Weber, KT (1999). Aldosteron și spironolactonă în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 341, 753-755.

Zhao, W., Ahokas, RA, Weber, KT și colab. (2006). Evenimente moleculare și celulare cardiace induse de angiotensină II: rolul aldosteronului. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291, H336-H343.

Weber, KT, Brilla, CG, Campbell, SE, et al. (1993). Fibroza miocardică: rolul angiotensinei II și aldosteronului. Basic Res Cardiol, 88 (Suppl. 1), 107-124.

Rude, MK, Duhaney, TAS, Kuster, GM și colab. (2005). Aldosteronul stimulează metaloproteinazele matriceale și speciile reactive de oxigen în cardiomiocitele ventriculare de șobolan adulți. Hipertensiune arterială, 46, 555-561.

Mano, A., Tatsumi, T., Shiraishi, J., et al. (2004). Aldosteronul induce direct apoptoza miocitelor prin căi dependente de calcineurină. Circulation, 110, 317-323.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med, 341, 709-717.

Jaffe, IZ, Tintut, Y., Newfell, BG și colab. (2007). Activarea receptorilor mineralocorticoizi favorizează calcificarea celulelor vasculare. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 27, 799-805.

Jaffe, IZ și Mendelsohn, ME (2005). Angiotensina II și aldosteronul reglează transcripția genelor prin receptorii mineralocorticoizi funcționali în celulele musculare netede ale arterei coronare umane. Circ Res, 96, 643-650.

Levine, TB, Olivari, MT, Garberg, V., et al. (1984). Răspunsul hemodinamic și clinic la enalapril, un inhibitor al enzimei de conversie cu acțiune prelungită, la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 69, 548-553.

Uretsky, BF, Shaver, JA, Liang, CS și colab. (1988). Modularea efectelor hemodinamice cu un inhibitor al enzimei de conversie: relația acută doză-răspuns hemodinamică a unui nou inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, lisinopril, cu observații asupra răspunsurilor clinice, funcționale și biochimice pe termen lung. Am Heart J, 116, 480-488.

Ader, R., Chatterjee, K., Ports, T., et al. (1980). Îmbunătățirea hemodinamică și clinică imediată și susținută a insuficienței cardiace cronice de către un inhibitor oral al enzimei de conversie a angiotensinei. Circulation, 61, 931-937.

Patten, RD, Kronenberg, MW, Benedict, CR și colab. (1997). Efectele acute și pe termen lung ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, enalapril, asupra activității adrenergice și a sensibilității în timpul efortului la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng. Am Heart J, 134, 37-43.

Benedict, CR, Johnstone, DE, Weiner, DH și colab. (1994). Relația activării neuroumorale cu variabilele clinice și gradul de disfuncție ventriculară: un raport din Registrul Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă. Anchetatorii SOLVD. J Am Coll Cardiol, 23, 1410-1420.

Gottlieb, SS, Dickstein, K., Fleck, E., et al. (1993). Efectele hemodinamice și neurohormonale ale antagonistului angiotensinei II losartan la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulație, 88, 1602-1609.

Havranek, EP, Thomas, I., Smith, WB, et al. (1999). Eficacitatea hemodinamică și clinică benefică pe termen lung în funcție de doză a irbesartanului în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 33, 1174-1181.

Crozier, I., Ikram, H., Awan, N., şi colab. (1995). Losartan în insuficiența cardiacă. Efecte hemodinamice și tolerabilitate. Grupul de studiu hemodinamic Losartan. Circulation, 91, 691-697.

Baruch, L., Anand, I., Cohen, IS, și colab. (1999). Efecte hemodinamice și hormonale crescute pe termen scurt și lung ale unui blocant al receptorilor de angiotensină adăugate la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu insuficiență cardiacă. Grupul de studiu pentru Vasodilatator Heart Failure Trial (V-HeFT). Circulation, 99, 2658-2664.

Sadoshima, J., Xu, Y., Slayter, HS, et al. (1993). Eliberarea autocrină a angiotensinei II mediază hipertrofia indusă de întindere a miocitelor cardiace. Cell, 75, 977-984.

Sadoshima, J., & Izumo, S. (1993). Caracterizarea moleculară a hipertrofiei miocitelor cardiace indusă de angiotensină II și hiperplaziei fibroblastelor cardiace: rolul critic al subtipului receptorului AT1. Circ Res, 73, 413-423.

Pfeffer, MA, Pfeffer, JM, & Braunwald, E. (1979). Dimensiunea infarctului miocardic și funcția ventriculară la șobolani. Circ Res, 44, 503-512.

Pfeffer, MA, Pfeffer, JM, Steinberg, C., et al. (1985). Supraviețuirea după un infarct miocardic experimental: efectele benefice ale terapiei pe termen lung cu captopril. Circulation, 72, 406-412.

Pfeffer, JM, Pfeffer, MA, & Braunwald, E. (1985). Influența captoprilului cronic asupra ventriculului stâng infarctat al șobolanului. Circ Res, 57, 84-95.

Taylor, K., Patten, RD, Smith, JJ, și colab. (1998). Efectele divergente ale inhibiției enzimei de conversie a angiotensinei şi ale antagonismului receptorilor angiotensinei II asupra proliferării celulare miocardice și a depunerilor de colagen după infarct miocardic la șobolani. J Cardiovasc Pharmacol, 31, 654-660.

Kim, S., Yoshiyama, M., Izumi, Y., şi colab. (2001). Efectele combinației de inhibitor ACE și blocant al receptorilor de angiotensină asupra remodelării cardiace, funcției cardiace și supraviețuirea în insuficiența cardiacă de șobolan. Tiraj, 103, 148-154.

Mankad, S., d'Amato, TA, Reichek, N., şi colab. (2001). Antagonismul combinat al receptorilor angiotensinei II și inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei atenuează și mai mult remodelarea ventriculară stângă postinfarct. Circulation, 103, 2845-2850.

Sharpe, N., Smith, H., Murphy, J., şi colab. (1991). Prevenirea precoce a disfuncției ventriculare stângi după infarct miocardic cu inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei. Lancet, 337, 872-876.

St. John Sutton, M., Pfeffer, MA, Plappert, T., şi colab. (1994), pentru anchetatorii SAVE. Măsurătorile ecocardiografice bidimensionale cantitative sunt predictori majori ai evenimentelor cardiovasculare adverse după infarctul miocardic acut, efectul protector al captoprilului. Circulaţie, 89, 68-75.

Konstam, MA, Rousseau, MF, Kronenberg, MW, et al. (1992). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, enalapril, asupra progresiei pe termen lung a disfuncției ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 86, 431-438.

Konstam, MA, Kronenberg, MW, Rousseau, MF și colab. (1993), pentru investigatorii SOLVD. Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, enalapril, asupra progresiei pe termen lung a dilatației ventriculare stângi la pacienții cu disfuncție sistolică asimptomatică. Circulation, 88, 2277-2283.

Konstam, MA, Patten, RD, Thomas, I., și colab. (2000). Efectele losartanului și captoprilului asupra volumelor ventriculare stângi la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă: rezultate ale substudiului ELITE privind funcția ventriculară. Am Heart J, 139, 1081-1087.

McKelvie, RS, Yusuf, S., Pericak, D., et al. (1999). Comparația dintre candesartan, enalapril și combinația lor în insuficiența cardiacă congestivă: studiu pilot de evaluare randomizată a strategiilor pentru disfuncția ventriculară stângă (RESOLVD). Anchetatorii studiului pilot RESOLVD. Circulaţie, 100, 1056-1064.

Solomon, SD, Skali, H., Anavekar, NS, și colab. (2005). Modificări ale dimensiunii și funcției ventriculare la pacienții tratați cu valsartan, captopril sau ambele după infarct miocardic. Circulation, 111, 3411-3419.

Hayashi, M., Tsutamoto, T., Wada, A., et al. (2003). Administrarea imediată de spironolactonă antagonist al receptorilor mineralocorticoizi previne remodelarea ventriculară stângă post-infarct asociată cu suprimarea unui marker al sintezei de colagen miocardic la pacienții cu primul infarct miocardic acut anterior. Circulation, 107, 2559-2565.

Kasama, S., Toyama, T., Kumakura, H., şi colab. (2003). Efectul spironolactonei asupra activității nervoase simpatice cardiace și remodelării ventriculare stângi la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. J Am Coll Cardiol, 41, 574-581.

Udelson JE, Feldman AM, Greenberg B., Pitt B, et al. (2010). Studiu randomizat, dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, care evaluează efectul antagonismului aldosteronului cu epleranonă asupra remodelării ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată și disfuncție sistolică ventriculară stângă. Circ Heart Fail, 3, 347-353.

Ziesche, S., Cobb, FR, Cohn, JN, şi colab. (1993). Combinația de hidralazina și dinitrat de izosorbid îmbunătățește toleranța la efort în insuficiența cardiacă. Rezultate de la V-HeFT I și V-HeFT II. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Tiraj, 87, VI-56-VI-64.

Un studiu controlat cu placebo al captoprilului în insuficiența cardiacă congestivă cronică refractară. Grupul de cercetare multicentric Captopril. (1983). J Am Coll Cardiol, 2, 755-763.

Riegger, GA (1991). Efectele quinaprilului asupra toleranței la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată. Eur Heart J, 12, 705-711.

Lang, RM, Elkayam, U., Yellen, LG, et al. (1997). Efectele comparative ale losartanului și enalaprilului asupra capacității de efort și a stării clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă. Investigatorii studiului privind exercițiul pilot Losartan. J Am Coll Cardiol, 30, 983-991.

Vescovo, G., Dalla Libera, L., Serafini, F., et al. (1998). Toleranță îmbunătățită la efort după losartan și enalapril în insuficiența cardiacă: corelație cu modificările compoziției lanțului greu al miozinei musculare scheletice. Tiraj, 98, 1742-1749.

Riegger, GA, Bouzo, H., Petr, P., et al. (1999). Îmbunătățirea toleranței la efort și a simptomelor insuficienței cardiace congestive în timpul tratamentului cu candesartan cilexetil. Simptome, tolerabilitate, răspuns la exercițiul de studiu al Candesartan Cilexetil în investigatorii de insuficiență cardiacă (STRETCH). Circulation, 100, 2224-2230.

Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). Grupul de studiu CONSENSUS Trial. (1987). N Engl J Med, 316, 1429-1435.

Efectul inhibării enzimei de conversie a angiotensinei cu enalapril asupra supraviețuirii la pacienții cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redus și insuficiență cardiacă congestivă: rezultatele studiului de tratament al Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD); un studiu randomizat dublu-orb. (1991). N Engl J Med, 325, 293-302.

Investigatorii SOLVD (1992). Efectul enalaprilului asupra mortalității și dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici cu fracții de ejecție ventriculare stângi reduse. N Engl J Med, 327, 685-691.

Pfeffer, MA, Braunwald, E., Moye, LA, et al. (1992). pentru anchetatorii SAVE. Efectul captoprilului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 327, 669-677.

Cleland, JG, Erhardt, L., Murray, G., şi colab. (1997). Efectul ramiprilului asupra morbidității și modului de deces în rândul supraviețuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficiență cardiacă. Un raport al anchetatorilor studiului AIRE. Eur Heart J, 18, 41-51.

Uretsky, BF și Sheahan, RG (1997). Prevenirea primară a morții subite cardiace în insuficiența cardiacă: va fi soluția șocantă? J Am Coll Cardiol, 30, 1589-1597.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, și colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienții cu insuficiență cardiacă cu moarte subită: rezultate din studiul de evaluare a tratamentului cu lisinopril și supraviețuire (ATLAS). Circulation, 102, 611-616.

Pitt, B., Poole-Wilson, PA, Segal, R., et al. (2000). Efectul losartanului în comparație cu captopril asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică: studiu randomizat - Studiul de supraviețuire al insuficienței cardiace Losartan ELITE II. Lancet, 355, 1582-1587.

Pitt, B., Segal, R., Martinez, FA, şi colab. (1997). Studiu randomizat de losartan versus captopril în brevetele de peste 65 de ani cu insuficiență cardiacă (Evaluarea Losartanului în studiul pentru vârstnici, ELITE). Lancet, 349, 747-752.

Cohn, JN, & Tognoni, G. (2001). Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. N Engl J Med, 345, 1667-1675.

Pfeffer, MA, Swedberg, K., Granger, CB, et al. (2003). Efectele candesartanului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: programul CHARM-Overall. Lancet, 362, 759-766.

McMurray, JJ, Ostergren, J., Swedberg, K., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și funcție sistolică a ventriculului stâng redusă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet, 362, 767-771.

Granger, CB, McMurray, JJ, Yusuf, S., şi colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și cu funcție sistolică redusă a ventriculului stâng, intoleranți la inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Alternative. Lancet, 362, 772-776.

Yusuf, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., și colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

McMurray, JJV, Young, JB, Dunlap, ME, și colab. (2006). Relația dintre doza de inhibitor de fond al enzimei de conversie a angiotensinei și beneficiile candesartanului în studiul

Candesartan în insuficiența cardiacă: evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM) - Adăugat. Am Heart J, 151, 985-991.

Pfeffer, MA, McMurray, JJV, Velazquez, EJ și colab. (2003). Valsartan, captopril sau ambele în infarctul miocardic complicat cu insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă sau ambele. N Engl J Med, 349, 1893-1906.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ și colab. (2008). Irbesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

Dahlof, B., Devereux, RB, Kjeldsen, SE, et al. (2002). Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în studiul de intervenție cu Losartan pentru reducerea punctului final în hipertensiune arterială (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet, 359, 995-1003.

Brenner, BM, Cooper, ME, de Zeeuw, D., et al. (2001). Efectele losartanului asupra rezultatelor renale și cardiovasculare la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 și nefropatie. N Engl J Med, 345, 861-869.

Jorde, UP, Vittorio, T., Katz, SD și colab. (2002). Niveluri plasmatice crescute de aldosteron în ciuda inhibării complete a enzimei vasculare de conversie a angiotensinei în insuficiența cardiacă cronică. Circulaţie, 106, 1055-1057.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309-1321.

Juurlink, DN, Mamdani, MM, Lee, DS, et al. (2004). Ratele de hiperkaliemie după publicarea studiului randomizat de evaluare a Aldactone. N Engl J Med, 351, 543-551.

Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., et al. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med, 342, 145-153.

Societatea de insuficiență cardiacă din America. (2006). Insuficiență cardiacă la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng. J Card Fail, 12, e38-e57.

Konstam, MA, Dracup, K., Baker, DW, et al. (1994). Insuficiență cardiacă: evaluarea și îngrijirea pacienților cu disfuncție ventriculară stângă [Linie de practică clinică]. Rockville, MD: Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA, Agenția pentru Politică și Cercetare în domeniul Sănătății.

Eriksson, SV, Eneroth, P., Kjekshus, J., et al. (1994). Activarea neuroendocrină în relație cu funcția ventriculară stângă în insuficiența cardiacă congestivă cronică severă: o analiză de subgrup din Studiul de supraviețuire al Enalaprilului Cooperative Nord Scandinav (CONSENSUS). Clin Cardiol, 17, 603-606.

Benedict, CR, Francis, GS, Shelton, B., și colab. (1995). Efectul terapiei pe termen lung cu enalapril asupra neurohormonilor la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Anchetatorii SOLVD. Am J Cardiol, 75, 1151-1157.

Packer, M., Medina, N., & Yushak, M. (1984). Relația dintre concentrația de sodiu seric și răspunsurile hemodinamice și clinice la inhibarea enzimei de conversie cu captopril în insuficiența cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 3, 1035-1043.

Parving, HH, Lehnert, H., Brochner-Mortensen, J., și colab. (2001). Efectul irbesartanului asupra dezvoltării nefropatiei diabetice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. N Engl J Med, 345, 870-878.

Dahlof, B. (2001). Hipertrofia ventriculară stângă și antagoniști ai angiotensinei II. Am J Hypertens, 14, 174-182.

Dahlof, B., & Hansson, L. (1992). Regresia hipertrofiei ventriculare stângi în hipertensiunea esențială netratată anterior: diferite efecte ale enalaprilului și hidroclorotiazidei. J Hypertens, 10, 1513-1524.

Schunkert, H., Dzau, VJ, Tang, SS, și colab. (1990). Creșterea activității enzimei de conversie a angiotensinei cardiace de șobolan și a expresiei ARNm în supraîncărcarea presiunii hipertrofiei ventriculare stângi. Efecte asupra rezistenței coronariene, contractilității și relaxării. J Clin Invest, 86, 1913-1920.

Kyriakidis, M., Triposkiadis, F., Dernellis, J., et al. (1998). Efectele inhibării enzimei de conversie a angiotensinei cardiace versus circulatorii asupra funcției diastolice a ventriculului stâng și a fluxului sanguin coronarian în cardiomiopatia obstructivă hipertrofică. Circulation, 97, 1342-1347.

Warner, JG, Jr., Metzger, DC, Kitzman, DW, și colab. (1999). Losartanul îmbunătățește toleranța la efort la pacienții cu disfuncție diastolică și un răspuns hipertensiv la efort. J Am Coll Cardiol, 33, 1567-1572.

Schunkert, H., Hense, HW, Holmer, SR, și colab. (1994). Asocierea dintre un polimorfism de deleție al genei enzimei de conversie a angiotensinei și hipertrofia ventriculară stângă. N Engl J Med, 330, 1634-1638.

Saunders, E. (1990). Adaptarea tratamentului la pacienții minoritari. Am J Med, 88, 21S-23S.

Exner, DV, Dries, DL, Domanski, MJ, et al. (2001). Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparație cu pacienții albi cu disfuncție ventriculară stângă. N Engl J Med, 344, 1351-1357.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999). Diferențele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficiență cardiacă: analiza studiilor vasodilatatoare-insuficiență cardiacă. Grupul de studiu privind vasodilatatorul-insuficiență cardiacă. J Card Fail, 5, 178-187.

Packer, M., Lee, WH, Yushak, M., și colab. (1986). Comparația dintre captopril și enalapril la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 315, 847-853.

Lacourciere, Y., Belanger, A., Godin, C., et al. (2000). Comparația pe termen lung a losartanului și enalaprilului asupra funcției renale la diabeticii hipertensivi de tip 2 cu nefropatie precoce. KidneyInt, 58, 762-769.

Packer, M., Poole-Wilson, PA, Armstrong, PW, et al. (1999). Efectele comparative ale dozelor mici și mari ale inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei, lisinopril, asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă cronică. Grupul de studiu ATLAS. Circulation, 100, 2312-2318.

Luzier, AB, Forrest, A., Feuerstein, SG, et al. (2000). Limitarea spitalizărilor cu insuficiență cardiacă și a costurilor prin optimizarea dozei inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei. Am J Cardiol, 86, 519-523.

Luzier, AB, Forrest, A., Adelman, M., et al. (1998). Impactul subdozajului inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei asupra ratelor de reinterne în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 82, 465-469.

Guazzi, M., Pontone, G., & Agostoni, P. (1999). Aspirina înrăutățește performanța la efort și schimbul de gaze pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Am Heart J, 138, 254-260.

Spaulding, C., Charbonnier, B., Cohen-Solal, A., et al. (1998). Interacțiunea hemodinamică acută a aspirinei și ticlopidinei cu enalapril: rezultatele unui studiu comparativ dublu-orb, randomizat. Circulation, 98, 757-765.

Al-Khadra, AS, Salem, DN, Rand, WM și colab. (1998). Agenți antiplachetari și supraviețuire: o analiză de cohortă din studiul Studii ale disfuncției ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 31, 419-425.

Teo, KK, Yusuf, S., Pfeffer, M., et al. (2002). Efectele tratamentului pe termen lung cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în prezența sau absența aspirinei: o revizuire sistematică. Lancet, 360, 1037-1043.

Townend, JN, Doran, J., Lote, CJ, et al. (1995). Efectele hemodinamice periferice ale inhibării sintezei prostaglandinelor în insuficiența cardiacă congestivă și interacțiunile cu captopril. Br Heart J, 73, 434-441.

Massie, BM, Collins, JF, Ammon, SE, et al. (2009), pentru anchetatorii procesului WATCH. Studiu randomizat cu warfarină, aspirină și clopidogrel la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiul Warfarină și terapia antiplachetă în insuficiența cardiacă cronică (WATCH). Circulaţie, 119, 1616-1624.

Athyros, VG, Mikhailidis, DP, Kakafika, AI, et al. (2007). Reactivarea angiotensinei II și fenomenele de evadare a aldosteronului în blocarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron: este soluția inhibarea reninei orale? Expert Opin Pharmacother, 8, 529-535.

Azizi, M. (2008). Inhibarea directă a reninei: farmacologie clinică. J Mol Med, 86, 647-654.

Mialet Perez, J., Rathz, DA, Petrashevskaya, NN, et al. (2003). Polimorfismele receptorilor betaradrenergici conferă funcție diferențială și predispoziție la insuficiență cardiacă. Nat Med, 9, 1300-1305.

Mic, KM, Wagoner, LE, Levin, AM și colab. (2002). Polimorfismele sinergice ale receptorilor adrenergici P1 și a2C și riscul de insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 347, 1135-1142.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism în cadrul unui motiv conservat al receptorului beta(1)-adrenergic modifică funcția cardiacă și răspunsul betablocant în insuficiența cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 11288-11293.

Brugts, JJ, de Maat, MP, Boersma, E., et al. (2008). Motivul și designul Studiului Asociației Genetice Perindopril (PERGENE): o analiză farmacogenetică a terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la pacienții cu boală coronariană stabilă. Cardiovasc Drugs Ther, 10, 10.

Andersson, B., Blange, I., & Sylven, C. (1999). Polimorfismul genei receptorului angiotensină II de tip 1 și pacienții cu supraviețuire pe termen lung cu insuficiență cardiacă congestivă idiopatică. Eur J Heart Fail, 1, 363-369.

Wu, CK, Tsai, CT, Hwang, JJ și colab. (2008). Polimorfismele genelor sistemului renină-angiotensină și insuficiența cardiacă diastolică. Eur J Clin Invest, 38, 789-797.

Konstam, MA, Neaton, JD, Dickstein K., et al, (2009), pentru anchetatorii HEAAL. Efectele dozei mari comparativ cu dozele mici de losartan asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă (studiu HEAAL): un studiu randomizat, dublu-orb. Lancet, 374, 1840-1848.

CAPITOLUL 46

Demonstrarea efectelor benefice ale terapiei cu p-blocante la pacientii cu insuficienta cardiaca cronica este unul dintre cei mai importanti pasi inainte in tratamentul acestui sindrom. Datorită efectelor lor inotrope negative acute care rezultă din întreruperea suportului adrenergic al inimii în deficiență, acești agenți au fost inițial contraindicați la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, agenții p-blocante previn, de asemenea,

efectele biologice adverse ale semnalizării adrenergice cronice crescute în inima în deficiență, care este baza pentru efectele lor terapeutice salutare. Într-adevăr, demonstrarea efectelor benefice ale agenților p-blocante asupra funcției și rezultatelor cardiace este dovada finală a ipotezei că activarea adrenergică cronică este un determinant major al evoluției clinice progresive a insuficienței cardiace. În plus, analizele detaliate funcționale, structurale și ale expresiei genelor au demonstrat oarecum surprinzător că, cu tratamentul cu p-blocante, ventriculul stâng sau drept uman disfuncțional și remodelat poate reveni la normal și, în unele cazuri, complet (vezi capitolul 11). Aceasta, la rândul său, a condus la conceptul că așa-numita boală miocardică în stadiu terminal nu este deloc în stadiu terminal ireversibil și că este posibil să se dezvolte terapii care să îmbunătățească anomaliile biologice subiacente ale inimii insuficiente. capacitatea cardiacă și atât funcția cardiacă sistolică cât și diastolică, așa cum au fost evaluate prin fonocardiografie, curba pulsului carotidian, apexcardiografie și ecocardiografie în modul M.3 Alte studii mici efectuate de aceiași cercetători au confirmat aceste rezultate. Important a fost faptul că ratele de supraviețuire cu terapia p-blocante, în comparație cu controalele istorice, s-au îmbunătățit aparent într-unul dintre primele studii cu insuficiență cardiacă pe termen lung, în care un rezultat clinic a fost un obiectiv (Figura 46-1).4 20 de ani mai târziu. Concomitent cu acest studiu, analizele studiilor majore postinfarct efectuate de cercetătorii din Statele Unite7 și Norvegia8 au dezvăluit că p-blocarea a avut cele mai favorabile efecte asupra rezultatelor la pacienții cu semne de insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă (LV).

Aproximativ în același timp, au fost raportate date care păreau să rezolve dezbaterea dacă inima în deficiență a fost supusă unei stimulări adrenergice prea puține sau prea mari. Anchetatorii de la National Institutes of Health au descoperit că probele de biopsie de la inimile umane în deficiență au fost epuizate de neurotransmițătorul adrenergic norepinefrină9 și că norepinefrina plasmatică sau metaboliții catecolaminei urinari au fost crescuți la pacienții cu insuficiență cardiacă. au fost comparate cu inimile donatoare de organe neutilizate, nedefectuoase; în inimile cu defecțiuni, densitatea receptorilor p și semnalizarea s-au dovedit a fi semnificativ reduse, ceea ce a fost interpretat ca dovadă atât a expunerii la creșterea activității adrenergice, cât și a unui mecanism responsabil de rezerva miocardică compromisă.

În anii următori, studiile randomizate, controlate cu placebo au demonstrat efectele benefice ale p-blocantelor asupra funcției VS, asupra simptomelor și asupra cursului clinic al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. Administrarea p-blocantelor a fost asociată cu remodelarea inversă a VS (vezi și capitolul 8) și o îmbunătățire a contractilității cardiace și a energiei.14-18,21 Aceste modificări au fost legate de efectele benefice ale p-blocantei asupra mecanismelor intrinseci care duc la disfuncție și remodelare miocardică progresivă,17 incluzând metabolismul miocardic miocardic miocardic greu și metabolismul miocardic miocardic greu, sarcina miocardică grea. expresia genei adenozin trifosfatază

dependentă de calciu (SERCA),22 fosforilarea receptorilor de rianodină23 și apoptoza miocitelor.24

În ciuda rezultatelor favorabile din majoritatea studiilor inițiale, eficacitatea p-blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă a rămas controversată în principal din cauza rezultatelor neutre din două studii pe termen scurt25-20 și a rezultatelor statistice încurajatoare, dar convenționale nesemnificative din studiile timpurii cu rezultate slabe.

FIGURA 46-1 Efecte asupra supraviețuirii terapiei p-blocante la pacienții cu cardiomiopatie. Rezultatele primului studiu al lui Swedberg și al colegilor4 cu evaluarea supraviețuirii. (De la Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, și colab. Prelungirea supraviețuirii în cardiomiopatia congestivă prin blocarea receptorilor beta. Lancet 1979;1:1374-1376.)

în mortalitatea și spitalizările în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă 675 care au primit p-blocante, în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo; aceste studii au fost, în consecință, terminate prematur.28-33 Efectele asupra supraviețuirii au fost aditive | la cea a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și au fost de o amploare mai mare decât cele găsite anterior cu acești agenți.34 Studiile ulterioare au vizat CH 46 lărgirea indicațiilor pentru terapia p-blocante la disfuncția VS postinfarct precoce, 35 insuficiență cardiacă severă sau disfuncția VS, 32, 303 vârste mai mici și vârste extreme A337, 38, 38, vârste mai înaintate. studiile s-au concentrat pe implementarea terapiei p-blocante și cum să crească proporția de pacienți care le primesc. Condițiile comorbide, vârsta înaintată și insuficiența cardiacă severă s-au dovedit a fi motivele cele mai importante pentru care p-blocantele nu sunt prescrise.

z

n>

MECANISME DE ACȚIUNE (vezi capitolul 10) |

Remodelarea structurală a VS (vezi capitolul 15), pierderea celulelor miocardice și modificările expresiei genelor par a fi principalele mecanisme care mediază afectarea miocardică indusă de stimularea adrenergică cronică (Figura 40-2). Remodelarea este cauzată de stresul mecanic crescut și de activarea neurohormonală, iar un rol cheie îl joacă stimularea adrenergică.2,20,21,34 În conformitate cu efectele ~ cronice.

infuziile de izoproterenol45 și rezultatele studiilor privind supraexpresia miocardică a receptorului p1-adrenergic40, p-blocația cronică poate inversa modificările asociate remodelării (adică dilatarea VS, deprimarea contractilității miocardice, forma mai sferică a ventriculului stâng). Aceasta demonstrează rolul central al stimulării adrenergice în procesul de remodelare. Creșterea impulsului adrenergic cardiac poate induce modificări în

expresia genelor miocardice22, ceea ce poate explica agravarea progresivă a contractilității miocardice, precum și inducerea hipertrofiei. Semnul distinctiv al alterării mediate adrenergic în expresia genei miocitelor cardiace este inducerea mediată de receptorul p1-adrenergic a programului de gene „fetale”, constând dintr-o reglare în sus a genelor peptidei natriuretice și a lanțului greu de p-miozină exprimate în mod obișnuit în dezvoltarea fetală și reglarea în jos a genelor a-miozinei exprimate în mod obișnuit în lanțurile grele cardiace și în figurile SERCA. 40-3; vezi și capitolul 2).22,47,48 Deoarece a izoforma a miozinei grele

lanțul are activitate adenozin trifosfatază mult mai mare decât are izoforma p, modificarea pentru a favoriza expresia din urmă reduce viteza miocitelor de scurtare și funcția contractilă a camerei. Reglarea în jos a SERCA contribuie, de asemenea, la o reducere a funcției contractile, în timp ce reglarea în sus a lanțului greu al miozinei produce hipertrofie celulară. Hiperfosforilarea mediată p-adrenergic a receptorilor de rianodină poate contribui la disfuncția miocardică și predispune la aritmii.23 P-blocantele inversează aceste efecte mediate p1-adrenergic, iar inversarea remodelării moleculare este foarte corelată cu inversarea remodelării structurale și îmbunătățirea funcției contractile (Figura224-3).

Un alt efect nefavorabil al impulsului adrenergic crescut este pierderea accelerată a celulelor miocardice. Noradrenalina, la concentrații similare cu cele găsite în inima în deficiență (10 până la 100 nmol), poate avea efecte toxice directe și poate induce apoptoza.24 Inducerea apoptozei prin stimularea receptorului p-adrenergic a fost demonstrată în mod constant atât in vitro, cât și in vivo. Apoptoza asociată cu ischemie și reperfuzie, sau cu remodelarea VS postinfarct, poate fi aproape complet eliminată prin administrarea de p-blocante. Cu toate acestea, rolul apoptozei în istoria naturală a insuficienței cardiace cronice este oarecum controversat49 și, prin urmare, gradul de beneficiu al blocantului p atribuit acestui mecanism este incert.

Pe lângă îmbunătățirea funcției cardiace, protecția împotriva aritmiilor letale este un alt efect favorabil major al terapiei cu p-blocante, cu un efect major asupra rezultatelor.50 O discuție a acestui mecanism depășește scopul acestui capitol, dar efectele benefice ale p-blocantelor asupra morții subite sunt discutate mai târziu în acest capitol.

CARACTERISTICI FARMACOLOGICE

A ^-AGENȚILOR DE BLOCARE

Fundamentul tratamentului p-blocant al pacienților cu insuficiență cardiacă a fost protecția cardiacă față de efectele nocive ale stimulării adrenergice, care sunt transduse în principal de receptorii p1-adrenergici. Cu toate acestea, p-blocantele care sunt recomandate de liniile directoare51-53 sau sunt în dezvoltare pentru a trata insuficiența cardiacă sunt o clasă de agenți extrem de eterogenă, atât în ceea ce privește blocarea receptorului p1-adrenergic, cât și din punctul de vedere al altor proprietăți. Diferențele farmacocinetice și chimice includ

metabolismul, timpul de înjumătățire plasmatică și liposolubilitatea. Diferențele farmacodinamice includ activitatea simpatomimetică intrinsecă (ISA), selectivitatea blocării receptorilor p1-adrenergici, caracteristicile legării de receptorii p1-adrenergici, agonismul invers și proprietățile auxiliare care nu au legătură cu blocarea receptorilor adrenergici (Tabelul 46-1).54

P-blocante lipofile versus hidrofile

Toți agenții dovediți a fi eficienți clinic în insuficiența cardiacă sunt lipofile. Este posibil ca astfel de agenți să rămână mai mult sau la concentrații mai mari în membranele celulare, ceea ce poate fi important pentru efectele lor asupra miocitelor și aritmiilor cardiace. Atenololul, un agent hidrofil, nu a fost testat în studii ample privind rezultatele prospective la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, ea a fost asociată cu o îmbunătățire a FEVS și a capacității de efort în studiile mici cu un singur centru54 și cu rezultate favorabile în analizele retrospective ale bazelor de date de pacienți.55-50 Aceste date trebuie interpretate ca generatoare de ipoteze și ar trebui confirmate prin studii randomizate.

Activitate simpatomimetică intrinsecă

Efectele nefavorabile ale ISA au fost demonstrate pentru prima dată de studiile postinfarct57 și apoi au fost confirmate de constatarea că administrarea unui p-blocant cu ISA ridicat, xamoterol, a fost asociată cu o mortalitate crescută în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. ISA, cum ar fi inițierea terapiei cu o doză mare de p-blocare, ar fi putut cauza efectele nefaste ale xamoterolului. În plus, unii p-blocante, cum ar fi bucindolol, pot avea ISA la modelele animale mici,00 în care amplificarea proteinei G a semnalizării receptorului p este mai mare, dar nu și în inima umană01-03, în care amplificarea semnalului este mai mică. Problema ISA a unui p-blocant este în mod evident relevantă numai în inima umană, în care cel mai sensibil test al ISA este fie efectele contractile crescute de forskolină în preparatele izolate ale inimii umane03, fie efectele ritmului cardiac pe timp de noapte măsurate față de placebo prin monitorizarea Holter de 24 de ore.01

Selectivitatea blocării receptorilor P1-adrenergici

Dezvoltarea agenților cu acțiune selectivă asupra receptorilor p1-adrenergici reprezintă un pas înainte în dezvoltarea p-blocantelor.04 În comparație cu agenții neselectivi anteriori (de exemplu, propranolol), așa-numitele agenți p1-selectivi de generația a doua s-au dovedit a fi mai bine tolerați la pacienții cu boală vasculară periferică concomitentă sau cu boală pulmonară cronică. Agenții p1-selectivi sunt mai puțin susceptibili de a crește rezistența căilor respiratorii și nu ar trebui să influențeze difuzia gazelor alveolare, în măsura în care nu acționează asupra receptorilor p2-adrenergici alveolari, care reglează reabsorbția lichidului alveolar.05 Cu toate acestea, avantajele comparative ale agenților p1-selectivi asupra funcției pulmonare nu au fost întotdeauna demonstrate.

Blocarea receptorilor a1- și p2-adrenergici poate fi, de asemenea, importantă clinic.20,34,54 Receptorii a1-adrenergici provoacă vasoconstricție periferică și renală și hipertrofie miocardică. Cu toate acestea, este puțin probabil ca acestea să fie importante pentru

tratamentul insuficienței cardiace. Antagoniştii a1-adrenergici puri nu au fost asociaţi cu efecte benefice nici asupra incidenţei insuficienţei cardiace atunci când sunt utilizaţi pentru tratarea hipertensiunii arteriale, nici asupra rezultatelor studiilor privind insuficienţa cardiacă. În plus, există dovezi ale dezvoltării toleranței la efectele hemodinamice mediate de carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă13,00.

Efectele receptorilor p2-adrenergici ai miociților cardiaci sunt distincte de cele ale receptorilor p-adrenergici; o diferență este că receptorii p2-adrenergici sunt puternic cuplati cu semnalizarea inhibitorie a proteinei G contrareglatoare.07 Totuși, transducția semnalului receptorului p2-adrenergic mediază atât efectele inotrope pozitive, cât și efectele cronotrope, prin calea adenozinei monofosfatului Gs-ciclic,34,08,09, în plus față de efectul inotrop negativ, stimulat prin adiție media și lusi. Receptorii p2-adrenergici au o acțiune antiapoptotică mediată de Gi.70 Efectele mediate de Gi sunt probabil îmbunătățite în inima care suferă de insuficiență, deoarece receptorii p1-adrenergici sunt reglați în jos și proteina Gi este reglată în sus. Aceste efecte p2-adrenergice ar putea fi considerate adaptative, în măsura în care pot proteja inima în deficiență de stimularea adrenergică excesivă.71 În schimb, stimularea intensă a receptorilor p2-adrenergici poate exercita un efect advers dependent de doză asupra inimii în deficiență și poate promova remodelarea și fibroza VS, congestia pulmonară și creșterea mortalității.09,72. variază de la pacient la pacient, în funcție de gradul de stimulare simpatică, raportul receptorilor p1-/p2 și expresia proteinei Gs/Gi. Conform datelor clinice limitate, manipularea receptorului p2 în insuficiența cardiacă cronică poate să nu aibă consecințe terapeutice majore. ISA al celiprololului rezultă din agonismul parțial al receptorului p2, iar într-un mic studiu clinic01 celiprololul nu a produs rezultate care sunt în mod evident diferite de cele ale blocantelor p-selective. În plus, atunci când sunt administrați în doze de blocare p1 comparabile, blocanții p1 selectivi28,29 nu au produs, în general, rezultate diferite de cele ale blocantelor p neselective31.

P1-densitatea receptorului

Agenții de a doua generație, cum ar fi metoprololul, reglează receptorii p1-adrenergici,73,74 și acest lucru explică potențiala apariție a răspunsurilor de rebound atunci când acești agenți sunt retrași brusc.75 În contrast, agenți precum carvedilolul sau bucindololul nu reglează în mod evident receptorii p134; astfel, inima devine mai puțin sensibilă la efectele oricărei stimulări adrenergice care învinge competitiv.

Conduc, la fel ca în timpul exercițiului maxim, cu menținerea sau îmbunătățirea capacității de efort.76 Pe de altă parte, lipsa de reglare în sus a receptorilor p-adrenergici poate proteja mai bine inima de stimularea adrenergică cronică.

CH 46

Legarea receptorilor pi-adrenergici

Carvedilolul se caracterizează prin legare strânsă de receptorii p; această proprietate poate să nu fie împărtășită de alți p-blocante.77-78 Într-o comparație directă între carvedilol și

tartratul de metoprolol, răspunsul hemodinamic la perfuzia de dobutamină a fost diminuat de administrarea concomitentă de carvedilol, dar nu de tartrat de metoprolol. La 44 de ore după ce a fost retras.78 Din cauza acestei legături strânse de receptor, activitatea de blocare p1 a carvedilolului poate fi mai stabilă pe parcursul zilei, iar riscurile de fenomene de rebound atunci când o doză este omisă pot fi mai mici.

Agonismul invers

În agonismul invers, un p-blocant stabilizează un receptor în starea sa inactivă, ceea ce duce astfel la o reducere a proporției de receptori care sunt activi constitutiv. Compușii cu grade mai mari de agonism invers, cum ar fi propranololul, sunt de așteptat să producă efecte cronotrope și inotrope negative mai substanțiale și, prin urmare, să fie mai puțin bine tolerați.80 Pe de altă parte, în sistemele model transfectate cu receptori p1 umani recombinanți, s-a demonstrat că carvedilolul, dar nu metoprololul, are un efect invers, foarte specific și mai frecvent marcat39. Cu toate acestea, în preparatele izolate ale inimii umane, carvedilolul nu prezintă agonism invers în varianta Arg389 a receptorului p1, în timp ce bucindololul are. p2-receptorii în conformația lor cuplată Gi și sporesc efectele lor favorabile.82

Efecte simpatolitice (scăderea norepinefrinei).

Eliberarea cardiacă de norepinefrină este stimulată de receptorii p2-adrenergici prejoncționali și inhibată de receptorii prejoncționali a2- și a-adrenergici. Inhibarea eliberării norepinefrinei cardiace poate avea efecte favorabile prin reducerea stimulării adrenergice cardiace. Cu toate acestea, atunci când este excesivă sau prea rapidă, această inhibare poate fi dăunătoare din cauza retragerii excesive a suportului adrenergic cardiac. Acest lucru a fost demonstrat în studiul MOXonidine CONgestive Heart Failure (MOX-CON)83, în care placebo a fost comparat cu moxonidina, un agent care inhibă eliberarea norepinefrinei prin stimularea receptorilor centrali a2-adrenergici. Acest studiu a fost oprit prematur deoarece mortalitatea a crescut în rândul pacienților repartizați aleatoriu pentru a primi moxonidină, spre deosebire de placebo (5,5% față de 3,4%).83

Deși metoprololul nu afectează eliberarea cardiacă sau sistemică de norepinefrină, carvedilolul a fost asociat cu o scădere ușoară a nivelurilor sinusurilor coronariene de norepinefrină și a eliberării cardiace de norepinefrină.84,85 Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență cardiacă, carvedilolul nu produce o reducere a activității adrenergice sistemice.84 receptorii p2, iar efectele sunt probabil atenuate de blocarea concomitentă a receptorului a1 prejoncțional. În schimb, puternicul p2-blocant bucindolol, care are doar activitate de blocare a1 minimă, reduce activitatea adrenergică sistemică și, ca atare, este moderat simpatolitic.86,87 Acest efect simpatolitic, asemănător moxonidinei87, împreună cu caracteristicile pacienților studiați (mai avansate), ar fi putut compromite efectul de reducere a mortalității în insuficiență cardiacă. Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST).86,88

Proprietăți auxiliare

Proprietățile auxiliare ale unor p-blocante includ proprietăți care nu au legătură cu blocarea receptorilor p-adrenergici, inclusiv activitatea antiaritmică de tip III a sotalolului, efectele a1-blocante și antioxidante ale carvedilolului și inducerea eliberării de oxid nitric de către nebivolol,89,90 bucindolol,91 și celiprolol de tipul III, cu excepția efectului antiaritmic de tip III. sotalol, relevanța clinică a acestor proprietăți este incertă. Eliberarea de oxid nitric după administrarea de nebivolol89 sau bucindolol91 a fost atribuită stimulării receptorului p3-adrenergic. Proprietățile generatoare de oxid nitric ale nebivolol92 au fost asociate cu o îmbunătățire a funcției endoteliale, scăderea rezistenței vasculare periferice, scăderea presiunii centrale aortice și scăderea rigidității aortice. Generarea de oxid nitric poate fi importantă pentru eficacitatea și tolerabilitatea nebivololului sau celiprololului la pacienții cu hipertensiune arterială. Cu toate acestea, semnificația clinică a generării de oxid nitric la pacienții cu insuficiență cardiacă nu a fost evaluată în studiile comparative.93,94.

REZULTATE CLINICE

Efecte asupra funcției cardiace

Mai multe studii au arătat în mod constant efectele benefice ale terapiei cu p-blocante cronice asupra funcției și structurii VS. Beneficiile pe termen lung includ o creștere a FEVS, o scădere a volumelor VS și a insuficienței mitrale (când este prezentă) și o revenire a ventriculului stâng la o formă mai eliptică. S-a demonstrat, de asemenea, îmbunătățirea indicilor independenți de sarcină ai contractilității miocardice, ceea ce demonstrează că îmbunătățirea este legată de modificările proprietăților intrinseci ale miocardului.17,21 Funcția diastolică a VS și funcția ventriculară dreptă sunt îmbunătățite și prin terapia de lungă durată cu p-blocante.95-97 Astfel, toate modificările p-blocante sunt asociate, în medie, cu p-blocantele de lungă durată. terapie. Aceste studii au fost primele care au demonstrat reversibilitatea disfuncției VS și a remodelării inimii în deficiență (vezi și capitolul 8).

Efectele funcționale ale terapiei cu p-blocante asupra inimii în deficiență sunt bifazice (Figura 46-4).16,73 Administrarea p-blocantelor este asociată cu o deteriorare precoce, pe termen scurt a funcției cardiace, care este în concordanță cu efectele inotrope negative ale retragerii impulsului adrenergic și este sporită în inima în deficiență datorită dependenței sale de suportul adrenergic. Studiile efectuate cu atenție cu ecocardiografie serială au arătat o scădere față de valoarea inițială a FEVS în primele câteva zile de tratament, urmată de revenirea la valorile inițiale după 1 lună. O creștere a FEVS față de valorile inițiale începe să devină evidentă după 3 până la 4 luni de tratament și tinde să se îmbunătățească în continuare pentru cel puțin încă un an. La 3 până la 4 luni, devin evidente scăderea volumelor VS și modificări favorabile ale formei.16,20.

Au fost identificați predictori ai modificărilor parametrilor funcției VS și sunt destul de consecvenți în mai multe studii. Predictorii unei îmbunătățiri a FEVS includ o cauză nonischemică a insuficienței cardiace, tensiune arterială mai mare la momentul inițial, administrarea unei doze mai mari de p-blocant și frecvențe cardiace inițiale mai mari.98-101 Pacienții cu o cauză nonischemică prezintă în general o rezervă contractilă mai mare.

Frecvența cardiacă mai mare la momentul inițial și administrarea unei frecvențe mai mari decât mai mici,

FIGURA 46-4 Cursul temporal al modificărilor fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) după terapia p-blocante în insuficiența cardiacă cronică. A, Cursul temporal al funcției ventriculare stângi se modifică fără p-blocante (stânga) și cu tartrat de metoprolol (dreapta) la momentul inițial și după 1 zi, 1 lună și 3 luni. B, Remodelarea inversă cu o regresie a masei ventriculare stângi și o creștere a raportului lungime-rază (sfericitate) după blocarea p pe termen lung cu tartrat de metoprolol. (Date de la Hall SA, Cigarroa CG, Marcoux L. Time course of improvement in left ventricular function, mass, and geometry in patients with congestive heart failure treated with beta-adrenergic blockade. J Am Coll Card, 25(5): 1 154-1 161, 1995, and Eichhorn EJ, Ștarenergic receptor of heart of R.-Ștarenergic In Mann DL, (ed.) Insuficiență cardiacă: un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald, Philadelphia, 2004, Elsevier, pp. 61 9-639.)

Dozele de P-blocante sunt legate de nivelul de impulsionare adrenergică și, respectiv, de gradul de P-blocante. O tensiune arterială mai mare la momentul inițial este un indice destul de precis al rezervei contractile în ventriculii stângi cu disfuncție sistolică. În consecință, demonstrarea rezervei contractile prin ecocardiografie cu dobutamina este un excelent predictor al răspunsului favorabil la terapia p-blocante.102-103 La pacienții cu insuficiență cardiacă de origine ischemică, există o relație directă între numărul de segmente VS care prezintă hibernare miocardică și modificarea FEVS după tratamentul cu p-blocante. după ce blocarea P cronică este direct legată de cantitatea de miocard viabil prezentă la momentul inițial.

Modificările funcției VS sunt legate de prognoza ulterioară. Pacienții cu cea mai mare creștere a FEVS și scăderea volumelor au un prognostic excelent pe termen lung.98-99-105 O analiză post-hoc a Studiului privind insuficiența cardiacă BIsoprolol (CIBIS) a confirmat aceste constatări. Pacienții care au prezentat o îmbunătățire a scurtării fracționale a VS după 5 luni de tratament au avut un avantaj de supraviețuire față de alți pacienți.106 Terapia cu P-Blocker și, mai recent, terapia de resincronizare cardiacă sunt cele două intervenții care au demonstrat valoarea funcției VS pentru predicția rezultatelor în insuficiența cardiacă cronică.2,17.

Efecte asupra capacității de exercițiu și simptome

Deteriorarea capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă este legată atât de disfuncția miocardică, cât și de anomaliile transducției semnalului receptorilor P-adrenergici care au ca rezultat o sensibilitate cardiacă redusă la stimularea simpatică (vezi Figura 46-2).34,107 Terapia cu p-Blocker îmbunătățește funcția miocardică și, pe această bază, ar fi de așteptat să îmbunătățească performanța exercițiului. Cu toate acestea, dacă receptorii p-adrenergici sunt blocați de doze mai mari de agenți de blocare a P sau nu sunt suprareglați prin terapie, atunci toleranța la efort nu se poate îmbunătăți. Acest lucru se datorează faptului că inima care nu suferă este dependentă de creșterea frecvenței cardiace pentru îmbunătățirea capacității de efort, mai mult decât inima care nu suferă. Astfel, în ciuda îmbunătățirii funcției cardiace și a volumului de efort, atât în repaus, cât și în timpul efortului, răspunsul cronotrop redus legat de p-blocante la efort poate împiedica debitul cardiac să crească suficient în timpul efortului pentru a permite o îmbunătățire a capacității de efort13,20. a p-blocantelor multiple (Figura 46-5).76

În general, agenți p-blocanti p1 selectivi, cum ar fi metoprololul, care la doze mai mici nu blochează receptorii p2-adrenergici miocardici și nu reglează receptorii p1 miocardici84,85 — îmbunătățesc ușor capacitatea maximă de efort6,74. densitate, au cinetica de compensare mai lentă față de receptorii p1-adrenergici și, de asemenea, blochează receptorii p2-adrenergici - poate să nu permită o creștere a debitului cardiac de efort maxim și a ritmului cardiac suficient pentru a îmbunătăți capacitatea de efort și absorbția maximă de oxigen (Vo2). Cu toate acestea, studiile multicentrice nu au reușit să arate nicio modificare în ceea ce privește capacitatea de efort submaximală.108-110.

Spre deosebire de măsurătorile directe ale toleranței la efort, majoritatea studiilor controlate au arătat o îmbunătățire semnificativă a simptomelor și a clasei funcționale la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu p-blocante. Rezultatele obținute sunt consecvente în studiile uniccentrice13-15 și în studiile multicentrice.6-105-108-109 Conform unei meta-analize realizate de Lechat și asociații, 18 pacienți tratați cu un p-blocant au avut șanse cu 32% mai mari de a experimenta o îmbunătățire și cu 30% mai puține șanse de a prezenta o agravare în clasa New York Heart Association (NY.HA)5 (în ambele cazuri <P.HA). Evaluarea directă a simptomelor de insuficiență cardiacă, precum și evaluarea clinică globală (o măsurare a calității vieții) fie de către pacient, fie de către medic, a fost la fel de sensibilă, arătând o îmbunătățire a stării clinice. în simptome și măsuri de calitate a vieții.

Efecte asupra cursului clinic: studii inițiale

Deși efectele p-blocantelor asupra funcției cardiace sunt noi și impresionante, cele mai semnificative efecte ale acestora la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt pe cursul clinic. Rezultatele clinice majore, cum ar fi mortalitatea și spitalizările pentru insuficiență cardiacă sunt, desigur, cele mai importante obiective ale studiilor clinice, precum și sunt de o importanță capitală pentru medici și pacienți. Cursul clinic și prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă au fost schimbate radical de la introducerea terapiei cu p-blocante.

Studiile multicentrice au arătat în mod constant o reducere foarte semnificativă a incidenței spitalizărilor, 0-28-29-31-105-109-111 evenimente cardiovasculare-10-27-29-105-109 episoade de agravare a insuficienței cardiace-0-27-29-105-109 și a indicațiilor pentru pacienții tratați cu blocant cardiac în comparație cu pacienții tratați cu transplant cardiac p0. placebo. O meta-analiză a arătat că rata de spitalizare pentru insuficiență cardiacă a fost de 9,0% în rândul pacienților tratați cu un p-blocant- în comparație cu 17% la cei cărora li s-a administrat placebo (-41%; interval de încredere 95%- -20% până la -52%; P < 0,001).18

Rezultatele asupra mortalității au fost inițial controversate, mai ales pentru că studiile timpurii au fost insuficiente. The

RELAȚIA DINTRE EXERCIȚIUL CHANGE PEAK HR

ȘI SCHIMBAREA CAPACITĂȚII FUNCȚIONALE MAXIMALE CU g-BLOCKADE

10 -

0

-10 -

-20 -

-30 -

20

-40

-20

Andersson Engelmeier

O Metoprolol

◻ Bucindolol

O Carvedilol

Waagstein

O

Procesul ANZ

Metra o

Bristol

Gilbert

O Nemanich
Olsen ◻ Pollock
◻ Anderson

Woodley

20

40

60

Modificarea capacității funcționale maxime (%)

FIGURA 46-5 Relația dintre modificarea capacității funcționale maxime (procent) și modificarea ritmului cardiac de efort maxim (procent) pentru mai multe studii cu p-blocante cu agentul selectiv metoprolol (cercuri) sau agenții neselectivi bucindolol (pătrate) și carvedilol (triunghiuri). Numai agentul selectiv a produs îmbunătățirea capacității funcționale. (Date de la Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Efectele antagonismului neurohormonal asupra simptomelor și calității vieții în insuficiența cardiacă. Eur Heart J 1998;19(Suppl B):B25-B35; și de la Eichhorn EJ, Bristow MR. Antagonism of p-adrenergic receptor in. însoțitor la Braunwald's Heart Disease, Philadelphia, 2004, Elsevier, pp. 619-639.)

Studiul Metoprolol în Cardiomiopatia Dilatată - primul studiu multicentric semnificativ al blocajului p în insuficiența cardiacă - și CIBIS-I27 nu au dat rezultate semnificative despre mortalitate - în ciuda îmbunătățirii generale a funcției VS și a evoluției clinice. Acest lucru poate fi atribuit limitărilor metodologice ale acestor studii: Prea puțini pacienți au fost repartizați aleatoriu în condiții de tratament - incidența evenimentelor a fost scăzută - iar urmărirea a fost relativ scurtă. Programul Carvedilol din Statele Unite a inclus patru studii menite să evalueze efectele carvedilolului asupra toleranței la efort și progresiei insuficienței cardiace. Analiza datelor și a consiliului de monitorizare a siguranței a celor patru studii combinate a evidențiat o reducere a mortalității cu carvedilol, în comparație cu placebo. Cu toate acestea, aceste date au fost considerate neconcludente din cauza numărului mic de evenimente - urmărire scurtă și perioadă de run-in deschisă înainte de randomizare. În plus, beneficiul mortalității a fost determinat în mare parte de rezultatele unuia dintre cele patru studii în care efectele asupra FEVS și mortalității s-au dovedit a fi dependente de doză (Figura 40-0).105 Numărul mic de pacienți înrolați și numărul scăzut de evenimente pot explica, de asemenea, scăderea nesemnificativă cu 14% a mortalității cu carvedilol- în comparație cu Australia/ Placebo Trilure Research Group.

Efecte asupra cursului clinic: studii de mortalitate la scară largă

Au fost efectuate șase studii clinice la scară largă, controlate cu placebo, la pacienți cu insuficiență cardiacă (Tabelul 40-2).27-30-32-35-30-80. la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată; ratele anuale de mortalitate în aceste studii au fost de 11% până

la 13%. CIBIS-II a înrolat 2047 de pacienți europeni cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA și FEVS de 35% sau mai mică; MERIT-HF a înrolat 3991 de pacienți - dintre care majoritatea erau europeni - cu insuficiență cardiacă de clase II până la IV NYHA și LVEF de 40% sau mai mică. Ambele studii au fost încheiate prematur, la recomandarea consiliilor de monitorizare a datelor și a siguranței, din cauza beneficiului de supraviețuire asociat cu agentul activ. Ambele studii – în care au fost utilizați agenții p1 selectivi bisoprolol și respectiv succinat de metoprolol CR/XL – au demonstrat o reducere cu 34% a mortalității în rândul subiecților tratați cu acestea.

ÎNCERCĂRI DE CARVEDILOL SUA

Carvedilol Carvedilol

FIGURA 46-6 Relația dintre doza de p-blocant și îmbunătățirea fracției de ejecție a ventriculului stâng (stânga) și reducerea mortalității (dreapta). Cu cât doza a fost mai mare, cu atât funcția ventriculară stângă s-a îmbunătățit. (Date de la Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. Carvedilol produce îmbunătățiri legate de doză în funcția ventriculară stângă și supraviețuirea la subiecții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation 1996;94:2807-2816; și de la Eichhorn EJ, Bristow MR. eșec: un însoțitor al bolii cardiace a lui Braunwald, Philadelphia, 2004, Elsevier, pp. 619-639.)

„Obiectivul principal de evaluare a fost decesul de orice cauză sau spitalizarea cardiovasculară.

TABELUL 46—2 I Studii privind rezultatele prospective cu p-blocante la pacienții cu insuficiență cardiacă

„Obiectivul principal de evaluare a fost decesul de orice cauză sau spitalizarea cardiovasculară.

BEST, Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial; CAPRICORN, Controlul supraviețuirii post-infarct cu carvedilol în disfuncția ventriculară stângă; Cl BIS II, Studiu privind insuficiența cardiacă blsoprolol; COPERNICUS, CarvedilOl ProspEctive Randomlzed Cumulative Survival; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Studiu de intervenție randomizat în insuficiența cardiacă congestivă; NA, neevaluat; NYHA, clasa New York Heart Association; SENIORS, Studiul efectelor intervenției cu nebivolol asupra rezultatelor și reinternei spitalizării la vârstnicii cu insuficiență cardiacă.

9jn|ip-| 3Jpa|-| ui uiaisXg snoAJ9|\| opaqipdiuXg aqi jo msiuofemy

682 de medicamente, în comparație cu cele tratate cu placebo. În ambele studii, precum și în următoarele studii privind rezultatele cu I p-blocante, medicamentul de studiu a fost adăugat la tratamentul standard al insuficienței cardiace, inclusiv inhibitorii ECA. Astfel, aceste studii au demonstrat de fapt beneficiile adăugării de p-blocante la inhibitorii ECA. Curbele de supraviețuire Kaplan-Meier pentru MERIT-CH 46 HF și CIBIS II sunt prezentate în Figura 46-7, A și, respectiv, B. Este clar că curbele p-blocante și placebo sunt similare pentru primele 2 până la 3 luni și apoi diverge pe parcursul cursului. Astfel, 2-3 luni de tratament este timpul necesar pentru a se produce un efect biologic favorabil.

Studiul CIBIS-II a demonstrat o reducere cu 44% a morții subite (P = 0,0011), o reducere cu 26% a decesului din cauza insuficienței pompei (P = 0,17), o reducere cu 36% a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă (P = 0,0001) și o reducere cu 20% a spitalizărilor pentru toate cauzele (P = 0,006). Studiul MERIT-HF a demonstrat o reducere cu 41% a morții subite (P = 0,0002), o reducere cu 49% a decesului din cauza insuficienței pompei (P = 0,0023), o reducere cu 35% a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă (P = 0,00001) și o reducere cu 18% a spitalizărilor cu toate cauzele (P = 0005). Analiza de subgrup a CIBIS-II și MERIT-HF în funcție de sex, vârstă, cauza insuficienței cardiace, antecedente de infarct miocardic, diabet și ritm cardiac la momentul inițial a demonstrat în mod constant un beneficiu sau o tendință către beneficiu pentru terapia activă în toate straturile. 10.132 de pacienți cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție scăzută, au evidențiat o reducere cu 35% a riscului de deces cu terapia p-blocante (interval de încredere [IC] de 95%, -20% până la -47%), cu 3,8 vieți salvate și cu 4 mai puține spitalizări la 100 de pacienți tratați timp de 1 an112.

Rezultatele CIBIS-II și MERIT-HF au arătat în mod concludent beneficii legate de mortalitate și morbiditate de la bisoprolol și succinatul de metoprolol în insuficiența cardiacă de clasa II și III NYHA. Rezultatele la pacienții de clasa IV NYHA nu au atins semnificație statistică, probabil pentru că au existat atât de puțini astfel de pacienți.29,30 Cu toate acestea, estimarea punctuală a efectului mortalității de toate cauzele atât la CIBIS-II, cât și la MERIT-HF a fost numeric mai mică decât la pacienții de clasa III și, din cauza numărului mic de pacienți cu clasa IV înrolați în aceste studii, rămâne incert dacă aceste blocante pot fi sigure și sigure. administrat eficient la pacienții cu un tip foarte avansat de insuficiență

cardiacă.113 Cu siguranță, pacienții pot ajunge la un punct al cursului lor clinic când terapia p-blocante nu este nici tolerată, nici eficientă, dar datele din studiile clinice nu permit clinicienilor să identifice un astfel de punct de tranziție dincolo de nerecomandarea tratamentului la pacienții care iau agonisti p-adrenergici pentru a susține funcția cardiacă.

Relația dintre doza de p-blocant administrată și efectele acesteia asupra rezultatelor a fost, de asemenea, evaluată în CIBIS-II și MERIT-HF. Pacienții care au primit doze mai mici din medicamentele de studiu au avut insuficiență cardiacă mai severă, au avut tensiune arterială sau frecvență cardiacă mai scăzută la momentul inițial (sau ambele) și au fost mai în vârstă.114-117 O analiză post-hoc în CIBIS-II a evidențiat un risc crescut de deces la pacienții cărora li s-a administrat bisoprolol în doză mică (adică <5 mg/zi) în comparație cu dozele medii și mari. Această diferență a rămas semnificativă după ajustarea pentru variabilele inițiale.115 Rezultate similare au fost găsite în analizele post-hoc în alte două studii cu rezultate majore cu carvedilol116 și, respectiv, nebivolol117. În MERIT-HF, beneficiul succinatului de metoprolol asupra mortalității a fost legat de frecvența cardiacă atinsă după tratament, independent de doza administrată.114

CIBIS-II și MERIT-HF au stabilit efectele benefice asupra rezultatelor p-blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa II și clasa III NYHA cauzată de disfuncția sistolică VS (fracții de ejecție < 0,35 și respectiv 0,40). Studiile raportate ulterior au avut ca scop lărgirea spectrului de indicații pentru terapia p-blocante. În studiul Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS),

„euvolemic” (adică, fără semne de congestie pulmonară sau periferică) și fără agravarea funcției renale sau hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolica <85 mm Hg) la intrarea în studiu. Gradul mai mare de disfuncție VS în COPERNICUS decât în alte studii s-a reflectat în rata mai mare a mortalității la 1 an de 18,5%. COPERNICUS a fost, de asemenea, oprit deoarece consiliul de monitorizare a datelor și a siguranței a concluzionat că eficacitatea a fost obținută înainte de finalizarea planificată a studiului. Ca și în CIBIS-II și MERIT-HF, administrarea de carvedilol a fost asociată cu o reducere cu 35% a riscului de deces (P = 0,0014) și o reducere cu 24% a riscului de deces sau spitalizare de orice cauză (P < 0,001; vezi Figura 46-7, C). locația geografică, cauza insuficienței cardiace, dacă spitalizarea a fost recentă, diabet zaharat, FEVS și tensiunea arterială sistolica pretratament.32-118 Mai puțini pacienți care au primit carvedilol decât cei care au primit placebo au necesitat întreruperea definitivă a tratamentului din cauza efectelor adverse. placebo, în primele 2 luni de tratament. Aceste efecte asupra rezultatelor au fost similare cu cele observate pe parcursul întregului studiu și au fost evidente și la cei 624 de pacienți cu decompensare recentă sau recurentă sau cu FEVS foarte deprimată. Agravarea insuficienței cardiace a fost singurul eveniment advers grav cu o frecvență similară la pacienții cărora li sa administrat placebo (6,4%) și la cei cărora li s-a administrat carvedilol (5,1%).33

Studiul Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) a inclus 1959 de pacienți, în majoritate europeni, cu disfuncție sistolică VS

(fracție de ejecție <.40) după un infarct miocardic recent cu simptome ușoare sau fără simptome de insuficiență cardiacă. parţial din cauza ratei evenimentelor de spitalizare a fost mai mică decât se aştepta. Cu toate acestea, numai mortalitatea de orice cauză a fost redusă cu 27%, ceea ce a fost semnificativ statistic, în comparație cu placebo (IC 95%, -2% până la -40%; P = 0,024). Aceste rezultate au fost determinate în principal de o reducere cu 26% a morții subite cu carvedilol.35

Cercetătorii BEST au examinat efectele unui p-blocant/vasodilatator neselectiv, bucindolol (care are și activitate simpatolică), asupra mortalității de orice cauză și a altor obiective la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA și o FEVS de 0,35 sau mai mică. supraîncărcare fluidă evidentă în prezența unui inhibitor al sistemului renină-angiotensină și a diureticelor.86-119 De asemenea, spre deosebire de COPERNICUS și de celelalte studii pe scară largă, majoritatea pacienților (98%) din BEST au fost înrolați în centre din SUA. Acest studiu a stratificat în mod unic pacienții la fiecare loc pe baza sexului, fracției de ejecție (> sau <.20), prezenței sau absenței bolii coronariene și rasei (afro-american vs non-afro-americani). Studiul BEST a fost încheiat prematur la recomandarea consiliului de monitorizare a datelor și siguranței, după înrolarea a 2708 pacienți, din cauza „totalității dovezilor privind utilitatea tratamentului cu p-blocante derivate din BEST și alte studii", precum și din cauza pierderii echilibrului într-un număr tot mai mare de investigații. Pierderea echilibrului investigației a fost legată de întreruperea prematură a CIBIS-II și MERIT-HF pentru beneficii.86,120 Spre deosebire de CIBIS-II, MERIT-HF și COPERNICUS, obiectivul primar al mortalității pentru toate cauzele nu a fost semnificativ statistic atunci când BEST a fost oprit, cu 12 luni mai puțin de urmărirea completă, cu 92% din dimensiunea eșantionului estimată. Cu toate acestea, pentru pacienții similari cu cei înrolați în CIBIS-II și MERIT-HF, cele BEST rezultate pentru mortalitatea de orice cauză au fost comparabile cu cele din celelalte studii.86,121.

În BEST, rata anuală a mortalității a fost de 17% în rândul primitorilor placebo; după ajustarea covariabilei de stratificare aleatorie conform planului de analiză statistică prestabilit, aceasta a fost redusă cu 10% (IC 95%, +2% până la -22%; neajustat P = 0,10) sau 13% (IC 95%, 0% până la -24%; P = 0,053). Mortalitatea din cauze cardiovasculare a fost redusă cu bucindolol cu 14% (IC 95%, 1% până la 26%; P neajustat = 0,04), iar timpul până la spitalizare pentru insuficiență cardiacă a fost redus cu 23% (IC 95%, -13% până la -32%; P neajustat = 0,00002). Spre deosebire de studiile anterioare, analiza subgrupurilor prespecificate a arătat eterogenitate în rezultate; poate că subgrupurile care prezintă răspunsuri diferențiate nu au fost investigate în număr adecvat în studiile anterioare. Bucindololul nu a avut niciun efect asupra supraviețuirii la pacienții afro-americani (23% din grupul total de studiu, P = 0,27), în timp ce a existat un beneficiu de supraviețuire la subiecții non-afro-americani (P = 0,01; P = 0,024 pentru interacțiunea dintre tratament și rasă). O lipsă de efecte asupra rezultatelor terapiei cu p-blocante la pacienții afro-americani a fost confirmată într-un studiu de cohortă prospectiv care a inclus 2460 de pacienți cu insuficiență cardiacă.122

Supraviețuirea a fost îmbunătățită cu bucindolol în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă mai puțin avansată în BEST, o constatare similară cu cele din celelalte studii p-blocante; creșterea supraviețuirii a fost de 13% (neajustat; P = 0,06) sau 15% (ajustat; P = 0,03) în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă de clasa III NYHA, dar nu a existat nicio dovadă de beneficiu la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa IV.119 Într-o analiză post-hoc a unui eșantion de populație din BEST cu caracteristici similare cu cele ale pacienților înrolați și în beneficiul MERIT-HFIS-II în supraviețuire. a fost de 23%, în comparație cu placebo, care a fost similară ca amploare cu cea din studiile anterioare.121 O altă analiză post-hoc a arătat că pacienții care au fost euvolemici la momentul inițial și au avut o FEVS mai mică de 0,25 (și, prin urmare, au fost similare cu populația de pacienți COPERNICUS) au avut o reducere a mortalității de orice cauză de 31% (95% P = IC, -18%, -18%; dacă sunt examinate populații comparabile de pacienți, rezultatele studiilor CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS și BEST sunt foarte asemănătoare.

Unic în rândul p-blocantelor care au fost utilizați pentru a trata insuficiența cardiacă, bucindololul este simpatic, ceea ce înseamnă că scade nivelul sistemic al norepinefrinei.86,87 Dacă gradul de scădere a norepinefrinei este ușor, această proprietate poate fi benefică din punct de vedere clinic, dar dacă gradul de simpatoliză este pronunțat, poate duce la pacienții cu insuficiență cardiacă neavansată12. Simpatoliza este extremă la pacienții cu insuficiență cardiacă care sunt foarte dependenți de impulsul adrenergic pentru a susține funcția cardiacă, mortalitatea și spitalizările pentru insuficiență cardiacă pot crește. În BEST, aceste efecte au anulat beneficiile clinice ale p-blocadei,86,123, în timp ce în MOXCON, simpatia pronunțată de la moxonidină a fost asociată cu o mortalitate crescută și cu spitalizări legate de insuficiența cardiacă.83

Studiul efectelor intervenției cu Nebivolol asupra rezultatelor și rehospitalizării la seniori cu insuficiență cardiacă (SENIORS) a avut ca scop evaluarea efectelor compusului vasodilatator p1-selectiv nebivolol asupra rezultatelor la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă independent de FEVS36. fusese internat într-un spital pentru insuficiență cardiacă în ultimele 12 luni. Obiectivul principal compozit a fost mortalitatea pentru toate cauzele sau spitalizarea din motive cardiovasculare. Incidența acestui obiectiv a fost redusă cu 14% la pacienții cărora li sa administrat nebivolol, în comparație cu cei cărora li s-a administrat placebo (IC 95%, -1% până la -26%; P = 0,039) (Figura 46-8, A). Mortalitatea cardiovasculară sau rata de spitalizare a fost, de asemenea, mai mică cu 16% în rândul primitorilor de nebivolol, spre deosebire de primitorii placebo (IC 95%, -2% până la -28%; P = 0,027). Numai mortalitatea nu a fost redusă semnificativ de nebivolol (-12%; 95% CI, +8% până la -29%; P = 0,21) (vezi Figura 46-8, B).

FIGURA 46-8 Rezultate clinice în studiul Studiul efectelor intervenției cu nebivolol asupra rezultatelor și reinternei spitalizării la seniori cu insuficiență cardiacă (SENIORS). A, Timpul până la prima apariție a evenimentelor (obiectivul principal a fost decesul pentru toate cauzele sau internarea la spital pentru un motiv cardiovascular). B, Moarte din toate cauzele. (De la Flather MD, Shibatal MC, Coats

AJS. Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalității și internării în spitale cardiovasculare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (SENIORS). Eur Heart J 2005;26:215-225.)

Analizele de subgrupuri prespecificate nu au evidențiat interacțiuni semnificative între sex, fracția de ejecție, vârstă, diabet și infarct miocardic anterior, funcția renală inițială124 și efectele nebivololului asupra rezultatelor. Cu toate acestea, riscul relativ pentru obiectivul principal a fost redus cu 21% (95% CI, -2% până la -37%) la pacienții mai tineri decât mediana de 75,2 ani și cu 8% (95% CI, +12% până la -25%) la cei mai în vârstă de 75,2 ani (test pentru interacțiune P = 0,51).36

Deși în aceeași direcție, rezultatele SENIORS au fost mai puțin semnificative decât cele ale studiilor anterioare cu p-blocante, care au înrolat pacienți mai tineri și au exclus pacienții cu fracțiuni de ejecție mai mari. Pentru a evalua efectele nebivololului la pacienți similare cu cele ale altor studii, investigatorii SENIORS au evaluat pacienți mai tineri decât mediana de 75,2 ani și cu o FEVS de 35% sau mai mică (342 de subiecți au luat nebivolol și 342 au primit placebo). În acest subgrup, riscul pentru rezultatul primar a fost redus cu 27% (IC 95%, -4% până la -44%) cu nebivolol, iar riscul de mortalitate de orice cauză singur a fost cu 38% mai mic (IC 95%, -12% până la -57%) cu nebivolol; aceste constatări au fost similare cu rezultatele studiilor anterioare cu p-blocante.36 Într-o analiză prespecificată, efectele nebivololului asupra rezultatelor au fost independente de FEVS inițială; adică, medicamentul a avut efecte favorabile similare asupra rezultatelor la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție păstrată.37 O altă analiză a relevat că efectele benefice ale nebivololului asupra rezultatelor au fost mai mari atunci când dozele au fost mai mari (>5 mg/zi).117

Toate cele cinci p-blocante care au fost testate în studii clinice mari au demonstrat astfel beneficii clinice. Mai mult, atunci când sunt analizate criterii de înscriere similare, efectele de reducere a mortalității și a spitalizării ale acestor agenți sunt similare. La pacienții care au fracții de ejecție reduse, au vârsta mai mică de 75 de ani și nu au dovezi de decompensare clinică în timpul tratamentului cu inhibitori de renină-angiotensină și diuretice, reducerea principalelor obiective clinice ale mortalității sau spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă variază de la 25% la 35%, atât în analizele clinice randomizate controlate cu placebo, cât și în analizele clinice post-hoc. Aceste asemănări sugerează că, în ciuda altor diferențe, blocarea receptorilor p1-adrenergici este de departe cel mai important mecanism în efectele terapeutice ale p-blocantelor.125

P-blocantele rămân, totuși, un grup foarte eterogen de medicamente,34-54, așa cum sa discutat anterior. Ipoteza conform căreia diferențele dintre p-blocante ar putea avea un efect clinic la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost testată în studii relativ mici126-128 și în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET),129 care a fost capabil să evalueze o diferență în mortalitate. În COMET, 3029 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică au fost repartizați aleatoriu pentru a primi carvedilol, la

doza țintă de 25 mg de două ori pe zi, sau tartrat de metoprolol cu eliberare imediată, la doza țintă de 50 mg de două ori pe zi și au fost monitorizați pentru o medie de 58 ± 6 luni. Mortalitatea de orice cauză a fost redusă cu 17% la pacienții care au luat carvedilol, în comparație cu tartratul de metoprolol (P = 0,0017).129 Rezultatele COMET au fost discutate pe larg. Diferențele de mortalitate găsite în COMET au fost legate de proprietățile auxiliare ale carvedilolului (adică, blocarea a, activitatea antioxidantă, efecte anti-apoptotice), blocarea neselectivă a receptorilor p2-adrenergici și blocarea mai eficientă a receptorilor p1-adrenergici.54-130-131. tartratul a fost, de asemenea, susținut ca fiind cauze potențiale ale diferențelor găsite.125,132,133 Indiferent de explicație, COMET a demonstrat inferioritatea tartratului de metoprolol față de carvedilol în dozele testate. Aceste doze de tartrat de metoprolol, deși mai mici decât cele utilizate în studiul Metoprolol în cardiomiopatia dilatată6, sunt adesea folosite în practica clinică. Formularea pe termen lung de succinat de metoprolol CR/XL care s-a dovedit a fi eficientă în comparație cu placebo în MERIT-HF nu a fost niciodată comparată cu carvedilol sau cu tartrat de metoprolol în studiile rezultate. Astfel, nu este posibil să se tragă concluzii cu privire la eficacitatea succinatului de metoprolol în comparație cu carvedilol. Studiul COMET a condus în mod corespunzător la modificări ale diferitelor ghiduri. Tartratul de metoprolol nu mai este recomandat pentru tratamentul insuficienței cardiace și numai p-blocantele care s-au dovedit a fi eficienți în studiile privind rezultatele — bisoprolol, carvedilol, succinat de metoprolol și, în Europa, nebivolol — sunt acum recomandate51,53.

GHIDURI PRACTICE

PENTRU UTILIZARE P-BLOCKER

Indicațiile și aspectele practice ale terapiei cu p-blocante sunt clar subliniate în toate ghidurile majore pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace.51-52-53-134. Indicația pentru tratamentul cu p-blocante se bazează pe asocierea foarte semnificativă cu o îmbunătățire a funcției cardiace, remodelarea VS și obiectivele clinice majore, inclusiv mortalitatea și spitalizările.134 Dovezile clinice ale obiectivului sunt consistente și substanțiale, datele fiind obținute de la peste 10.000 de pacienți în studii majore randomizate, controlate cu placebo. Este important să ne amintim – când terapia cu p-blocante este începută, titrată în sus și menținută cronic – că p-blocarea nu este indicată pentru ameliorarea pe termen scurt a simptomelor, care de fapt se pot agrava temporar la începutul tratamentului. P-blocantele sunt indicate pentru efectele lor biologice pe termen lung, care implică protecția inimii împotriva impulsului adrenergic excesiv, mediată în principal prin semnalizarea receptorului p1-adrenergic.

Aspectele practice ale terapiei cu p-blocante la pacienții cu insuficiență cardiacă sunt prezentate în Tabelul 46-3. Tratamentul este indicat numai pacienților cu insuficiență cardiacă cauzată de funcția sistolica VS. Până în prezent, nu s-au obținut date concludente

de la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată (discutate mai târziu). Sunt indicați numai p-blocantele asociate cu un efect favorabil asupra rezultatelor în studiile controlate cu placebo, iar modalitățile de inițiere, titrare crescătoare și dozare se bazează în mare parte pe rezultatele acestor studii. Este important de subliniat că rezultatele benefice în studiile controlate au fost obținute cu dozele țintă sugerate pentru practica clinică. Dozele mai mici au fost asociate cu lipsa de efecte sau cu o eficacitate mai mică în comparație cu dozele mai mari.

Aspectele practice se referă la (1) modalitatea de inițiere a terapiei p-blocante în ceea ce privește terapia concomitentă cu inhibitori ai ECA și (2) menținerea tratamentului cu p-blocante la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă cronică acută decompensată. În studiul CIBIS-III, cercetătorii au comparat inițierea tratamentului medical cu un inhibitor al ECA (enalapril) sau cu un p-blocant (bisoprolol) la 1010 pacienți care aveau insuficiență cardiacă și FEVS scăzută (< 0,35) și care nu fuseseră tratați anterior cu acești agenți. combinația lor timp de până la 24 de luni. Obiectivul principal a fost decesul de orice cauză sau spitalizarea și a fost adjudecat orbește. Conform analizei intenția de tratare, obiectivul principal a apărut la 178 de pacienți care au luat bisoprolol mai întâi și la 186 care au luat mai întâi enalapril (diferență absolută, -1,6%; IC 95%, -7,6 până la 4,4%). Decesele au avut loc la 65 de pacienți care au luat prima bisoprolol și la 73 care au luat mai întâi enalapril (raportul de risc pentru bisoprolol față de enalapril, -12%; IC 95%, -37% până la +22%). Spitalizările au avut loc la 151 și, respectiv, 157 de pacienți.135 O tendință către mai puține decese subite a fost observată cu bisoprolol mai întâi. Pe de altă parte, cu 67% mai multe cazuri de agravare a insuficienței cardiace care necesită spitalizare sau care au apărut în timpul spitalizării au fost observate la pacienții care au luat prima bisoprolol (P = 0,03).136 Cele două grupuri au fost similare în ceea ce privește întreruperea tratamentului și introducerea precoce a celui de-al doilea medicament. Deși acest studiu a arătat neinferioritatea inițierii tratamentului cu bisoprolol, acest rezultat nu a fost inclus în ghiduri, care continuă să sugereze inițierea tratamentului cu un diuretic plus un inhibitor ECA, urmată cât mai curând posibil de adăugarea unui p-blocant52-53. Aceasta este, totuși, secvența utilizată în toate studiile care au demonstrat beneficiile tratamentului cu p-blocant. O abordare individualizată, bazată pe caracteristicile clinice ale pacientului (starea fluidelor, simptome, tensiunea arterială, frecvența cardiacă, stările comorbide), ar trebui întotdeauna preferată atât în ceea ce privește secvența de inițiere a medicamentului, cât și, mai important, dozajul.137

P-blocantele în curs de desfășurare au fost de obicei retrase atunci când pacienții sunt spitalizați din cauza decompensării acute a insuficienței cardiace cronice, cu convingerea că efectele lor inotrope negative pe termen scurt pot avea un efect negativ asupra evoluției lor clinice. Cu toate acestea, analizele retrospective ale studiilor randomizate controlate138-140 sau ale registrelor de baze de date141,142 ale pacienților internați pentru insuficiență cardiacă au arătat că întreruperea terapiei p-blocante în curs este asociată cu un risc crescut de deces, care este încă semnificativ după ajustarea variabilelor de bază și a parametrilor legați de severitatea insuficienței cardiace. Într-un studiu prospectiv, nu s-au găsit diferențe în ceea ce privește ameliorarea simptomelor și evoluția clinică între pacienții internați

pentru insuficiență cardiacă acută decompensată care au întrerupt terapia anterioară cu p-blocante și pacienții care au continuat tratamentul. Terapia p-blocante la 3 luni a fost administrată la 90% dintre pacienții care au continuat-o, spre deosebire de 76% care au întrerupt-o ($p < 0,05$), iar acest lucru poate fi important pentru rezultatele pe termen lung.143

TABELUL 46—3 Ghid practice pentru terapia ^-blocante la pacienții cu insuficiență cardiacă

Indicatii

Simptome actuale sau anterioare de insuficiență cardiacă și LVEF < 40%

FEVS < 40% după un infarct miocardic, indiferent de simptome

Când să Începe

Posibil în stare euvolemică și în condiții clinice stabile

Când pacientul primește doze stabile de diuretice și inhibitori ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină (inițierea înaintea inhibitorilor ECA poate fi luată în considerare la pacienții selectați, cum ar fi cei cu tahicardie sau disfuncție renală cronică)135,137

Când să nu începeți (contraindicații)

Astm bronșic cu sensibilitate la administrarea de p-agoniști Bradicardie severă (<60/min) sau bloc cardiac de gradul doi sau trei Hipotensiune arterială (tensiune arterială sistolica < 85 mm Hg)

Condiții clinice instabile cu semne de retenție severă de lichide

Agent (medicament, doză inițială, doză țintă)

Bisoprolol, 1,25 mg o dată pe zi până la 10 mg o dată pe zi

Carvedilol, 3,125-6,25 mg bid până la 25-50 mg bid

Sucinat de metoprolol CR/XL, 12,5-25 mg o dată pe zi până la 200 mg o dată pe zi Nebivololt 1,25 mg o dată pe zi până la 10 mg o dată pe zi

Cum se administrează

Începeți cu doza mică (vezi sub „Agent”) și dublați doza la fiecare 2 săptămâni (în fiecare săptămână la pacienții stabili) până la doza țintă sau doza maximă tolerată. Educați pacienții cu privire la beneficiile tratamentului (de exemplu, îmbunătățirea funcției cardiace

și a simptomelor, episoade reduse de decompensare și spitalizări, supraviețuire prelungită) și necesitatea unui beneficiu complet de 3-6 luni de tratament.

Cereți pacientului să-și monitorizeze greutatea corporală la fiecare 1-2 zile și să se adreseze medicului său în caz de creștere a greutății corporale, agravare a simptomelor sau apariția semnelor de congestie (de exemplu, umflarea gleznelor) în timpul fazei de titrare ascendentă (monitorizarea trebuie făcută de medicul curant sau asistenta medicală în cazul pacienților cu insuficiență cardiacă gravă și bolnavi).

Măsurați ritmul cardiac și tensiunea arterială înainte de fiecare creștere a dozei și evitați creșterea dozei în caz de contraindicație (vezi contraindicații) Măsurați concentrațiile serice de creatinine, BUN, sodiu, potasiu și bilirubină la aproximativ 2 săptămâni după începerea terapiei și la 1-2 săptămâni după ce pacientul atinge doza finală

Posibile complicații și tratamentul lor

Hipotensiune arterială simptomatică (hipotensiunea arterială asimptomatică nu necesită tratament specific)

Opriți sau reduceți dozele altor vasodilatatoare

Dacă o astfel de reducere nu este posibilă, luați în considerare reducerea dozei de ECA

inhibitor sau blocant al receptorilor de angiotensină

Bradicardie (<50 bpm)

Opriți alți agenți bradicardici (dacă este posibil)

Dacă întreruperea medicamentelor bradicardice nu este posibilă sau nu este eficientă, reduceți doza de p-blocant sau opriți

Agravarea insuficienței cardiace sau a retenției de lichide

Creșteți doza de diuretic (cel puțin dublu față de doza obișnuită)

Dacă creșterea dozei de diuretic nu este posibilă sau nu este eficientă, reduceți doza de p-blocant sau, în majoritatea cazurilor dificile, opriți-o.

Reluarea terapiei cu p-blocante la dozele administrate înainte de episodul de decompensare sau începerea p-blocantei, dacă nu a fost administrată anterior; oricare acțiune ar trebui efectuată înainte de descărcare, dacă este posibil53

În plus, s-a considerat, în general, ca fiind adecvat să nu se inițieze p-blocante în timpul aceleiași spitalizări pentru insuficiență cardiacă acută la pacienții care nu iau p-blocante la momentul internării. Cu toate acestea, studiile prospective au arătat că inițierea terapiei cu p-blocante înainte de externare la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă acută este sigură și asociată cu rate mai mari de tratament după externare41. Reducerea cu 54% a

riscului de deces ulterior (IC 95%, -70% până la -27%; P = 0,0006) și o reducere cu 29% a riscului de deces sau reinterne (IC 95%, -57% până la -6%; P = 0,0175), comparativ cu lipsa p-blocantelor administrate, la pacienții cu insuficiență cardiacă spitalizați, la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Pe baza acestor date, acum se recomandă ca pacienții internați pentru insuficiență cardiacă acută și fracție de ejecție redusă (1) să continue administrarea de p-blocante dacă au luat acești agenți și nu au instabilitate hemodinamică sau contraindicații; (2) inițierea tratamentului cu p-blocante dacă nu a fost utilizat înainte; și (3) începe terapia p-blocante după întreruperea tratamentului intravenos cu furosemid, vasodilatatoare sau terapie inotropă și după ce starea volumului este optimizată și se obține stabilitatea clinică.53

TERAPIA P-BLOCANTE ÎN PRACTICA CLINICĂ

Utilizare P-Blocker

Studiile privind rolul prognostic al aderării la ghiduri,144-145, precum și studiile prescripțiilor la externare a pacienților internați pentru insuficiență cardiacă,146-148 au confirmat rolul independent al administrării p-blocantelor pentru îmbunătățirea prognosticului pacientului. Ratele de prescripție p-Blocker au crescut din 1990, începând după publicarea studiilor cu rezultate de referință la sfârșitul anilor 1980 și a ghidurilor din 2001, cu o creștere de aproximativ 5% până la 10% în fiecare an din 2001 până în 2005 (Figura 46-9).142,149-1. p-blocantele sunt sub prescrise. O analiză a 741 de octogenari (vârsta medie, 83,7 ani), evaluați în Euro Heart Failure Survey II, a confirmat că p-blocantele sunt prescrise mai rar la acești pacienți decât la subiecții mai tineri; cu toate acestea, numărul prescripțiilor a fost de peste două ori mai mare decât cel din Euro Heart Failure Survey I, efectuat în 2000 până în 2001 (53% față de 25% pentru prescripțiile p-blocante și 12% față de 5% pentru prescripțiile cu doze mari de p-blocante; P < 0,001 în ambele cazuri).152.

În ciuda acestor îmbunătățiri, p-blocantele rămân insuficient prescrise pentru unii pacienți. Aceste subpopulații includ pacienți vârstnici, pacienți cu hipotensiune arterială, pacienți cu insuficiență cardiacă severă și pacienți cu insuficiență renală.39-40-150-155 Mulți dintre acești pacienți pot beneficia de p-blocante într-o măsură similară, dacă nu mai mare, decât ceilalți pacienți; toleranța lor la p-blocante este adesea subestimată33,39-43,118,119 și poate fi crescută prin strategii de implementare adecvate. În studiul Carvedilol Open-Label Assessment (COLA) II, Krum și colegii40 au demonstrat că toleranța terapiei p-blocante, deși redusă odată cu îmbătrânirea (76,8% dintre pacienții cu vârsta > 75 de ani față de 84,3% dintre pacienții cu vârsta cuprinsă între 70 și 75 de ani), rămâne ridicată în rândul pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă. Studiul Beta-blocante la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: utilizare ghidată în practica clinică (BRING-UP)-2 a fost conceput pentru a îmbunătăți rata de prescripție și pentru a evalua tolerabilitatea p-blocantelor la pacienții vârstnici (cu vârsta > 70 de ani), atât cei cu insuficiență cardiacă moderată, cât și cei cu insuficiență cardiacă severă. p-blocante la momentul înscrierii, 464 (30,6%) li s-a prescris un p-blocant pentru prima dată, în timp ce restul de pacienți aveau

contraindicații specifice pentru p-blocante (boală pulmonară obstructivă cronică, boală vasculară periferică, interval PR lung, 378 de pacienți, 24,9%) sau nu au început să ia p-blocante: 17 pacienți fără prescripție clară:17 11,3%).39 Aceste date arată că p-blocantele pot fi administrate unui procent ridicat de pacienți vârstnici (75,1% în BRING-UP-2) atunci când sunt furnizate programe adecvate de educație a medicului și de management al bolii.

În BRING-UP-2, terapia p-blocante a fost implementată și la 709 pacienți cu insuficiență cardiacă severă, definită prin simptome în repaus sau în timpul efortului minim cu FEVS mai mică de 0,25. Rezultatele au fost similare cu cele pentru pacienții vârstnici. Doar 272 (38,4%) dintre pacienți luau deja un p-blocant la începutul studiului și 220 de pacienți suplimentari (31%) au putut începe să ia carvedilol în timpul studiului. Două sute douăzeci de pacienți (31%) nu au putut începe pentru că fie urmau terapie intravenoasă (58 de pacienți, 8,2%), fie aveau contraindicații precum boala pulmonară obstructivă cronică sau boala vasculară periferică. Doar 54 de pacienți (7,6%) nu au început niciodată să ia p-blocante, deși nu au contraindicații. După 1 an de urmărire, pacienții care au luat p-blocante au avut o incidență mai mică a decesului (10,8% în rândul pacienților deja tratați și 11,2% în rândul pacienților nou tratați, spre deosebire de 18% în rândul celor netratați).39 Astfel, aceste date arată potențialul unui program de educație de a crește ratele de prescripție de

În practica clinică, P-blocantele sunt adesea administrate la doze mici, în loc de dozele țintă indicate în ghiduri și dovedite a fi eficiente prin studiile controlate randomizate.142-149-151 Deși chiar și dozele mici sunt considerate mai bune decât nicio terapie cu P-blocante,134 efectele P-blocantelor asupra rezultatelor au fost demonstrate, iar dozele recomandate au fost demonstrate în mod consecvent în ghidurile de studii multiple. a efectelor lor benefice.01-105-115-117 O altă cauză a subutilizarii P-blocantelor în practica clinică este prezența contraindicațiilor acceptate: bradicardia, blocul atrioventricular de gradul II sau III, iar astmul sunt contraindicațiile majore importante ale P-blocantei. Doar obstrucția bronșică cu sensibilitate la administrarea de agoniști P2 trebuie considerată o contraindicație absolută a terapiei cu blocante P la pacienții cu boli pulmonare. Această limitare poate fi totuși depășită parțial prin utilizarea agenților selectivi P1.05,150.

Strategii de implementare

În ciuda dovezilor cu privire la beneficiile terapiei cu blocante P, obținute pentru prima dată încă din 1990, percepțiile asupra beneficiilor sale și, prin urmare, implementarea sa variază încă de la medici. Conștientizarea recomandărilor de management al insuficienței cardiace a fost investigată cu 2041 cardiologi, 1881 medici interniști și geriatri și 2905 medici primari din nouă țări europene.157 Doar 39% dintre medici interniști sau geriatri ar fi prescris un P-blocant pentru mai mult de 50% din cardiologie; .0001); medicii de asistență medicală primară au prescris întotdeauna sau adesea P-blocante doar la 40% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă. Douăzeci și șase la sută dintre medici interniști sau geriatri și 30%

dintre medicii de asistență medicală primară (în contrast cu 11% dintre cardiologi) au răspuns că nu ar fi prescris niciodată P-blocante unui pacient cu insuficiență cardiacă ușoară care lua deja diuretice și inhibitori ECA (Figura 40-10).157 cardiologi.158

În prezent sunt propuse și adoptate multe strategii de implementare pentru a favoriza prescrierea terapiei cu P-blocante la toți pacienții fără contraindicații majore. Unul dintre primele studii în acest scop a fost programul BRING-UP.43 Acesta sa bazat pe organizarea de întâlniri regionale și pe

□ Medici cardiologi □ Medici interniști/geriatri □ Medici primari

FIGURA 46-10 Proporția medicilor și specialiștilor europeni de asistență primară care au prescris P-blocante sau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) la mai mult de 50% dintre pacienții lor („>50% dintre pacienți" definit ca „des" sau „întotdeauna" pentru medicii primari). (De la Remme WJ, McMurray JJ, Hobbs FD, et al. Conștientizarea și percepția insuficienței cardiace în rândul cardiologilor, interniștilor, geriatricilor și medicilor primari europeni. EurHeart J 2008;29:1739-1752.)

dezvoltarea și distribuirea recomandărilor 687 derivate din dovezile clinice disponibile privind utilizarea corectă a P-blocantelor. A implicat 197 de centre de cardiologie și 3091 de pacienți. P-blocantele au fost prescrise recent în 32,7% din cazuri, iar ratele de prescripție au crescut de la 24,9% la 49,7% pe parcursul anului studiului. Doza medie de P-blocant a fost de 70% din cea administrată în studiile controlate. Utilizarea P-blocantelor CH 46 a fost asociată independent cu un prognostic mai bun și o reducere cu 40% a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă. Motivele majore ale lipsei prescripției sau ale lipsei de titrare ascendentă a terapiei cu blocante P au fost vârsta înaintată, clasa NYHA mai severă și prezența fibrilației atriale.43 Faza BRING-UP-2 a extins această evaluare pentru a include pacienții vârstnici și pacienții cu insuficiență cardiacă severă. contactele pentru consiliere și consultanță, conduse de cardiologi sau asistente medicale pentru insuficiență cardiacă sau ambele, au fost dezvoltate pe scară largă și cu succes.44,159,100. Implementarea terapiei cu blocante P a fost de fapt unul dintre obiectivele majore ale clinicilor de insuficiență cardiacă și ale programelor de management al bolii.101 Beneficiile acestor intervenții sunt evident mai mari în mediul clinic cu cea mai proastă practică.102

Pe lângă managementul bolii și programele educaționale pentru pacienții ambulatori, inițierea înainte de externare a terapiei P-blocante la pacienții internați pentru insuficiență cardiacă este o modalitate sigură și eficientă; creșterea proporției de pacienți cu P-blocante după externare are efecte benefice asupra rezultatelor ulterioare.41-42-147-148-103

Lipsa de dovezi în grupuri specifice de pacienți: cazul insuficienței cardiace cu fracțiune de ejecție conservată

La unele subpopulații de pacienți cu insuficiență cardiacă, terapia cu blocante P este, de asemenea, sub prescrisă din cauza dovezilor insuficiente sau slabe de eficacitate. Studiile prospective30 și registrele148 au confirmat, de asemenea, o îmbunătățire a supraviețuirii la pacienții vârstnici (vezi capitolul 49) care iau P-blocante, deși amploarea beneficiului pare să fie mai mică decât la pacienții mai tineri. Terapia cu P-blocante a fost, de asemenea, evaluată prospectiv la 101 copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă sistolică simptomatică.30 O tendință spre rezultate mai bune a fost găsită în cazul terapiei cu P-blocante, deși aceste rezultate nu au atins semnificație statistică, ceea ce este probabil explicat prin ratele mai scăzute ale evenimentelor decât cele așteptate.

Un alt grup important de pacienți cu insuficiență cardiacă pentru care lipsesc dovezile de eficacitate este cel al pacienților cu insuficiență cardiacă și FEVS conservată (HFPEF). Numărul de pacienți internați cu acest diagnostic este de fapt în creștere și, spre deosebire de pacienții cu fracție de ejecție scăzută, nu s-a observat nicio îmbunătățire a supraviețuirii de la mijlocul anilor 1980.104 Efectele terapiei cu blocante P sunt probabil diferite între pacienții cu fracțiune de ejecție conservată și cei cu fracțiune de ejecție redusă. De exemplu, terapia cu blocante P cronice a fost asociată cu o fracție de volum mai mică de colagen, diametrul miocitelor cardiace și expresie stimulatoare a proteinei G numai la pacienții cu HFPEF, în timp ce expresia proteinelor G inhibitoare a fost mai mică doar la pacienții cu fracție de ejecție redusă. Obiectivul principal a fost similar la pacienții cu o fracție de ejecție mai mică de 0,35 (reducere a riscului, -14%; IC 95%, +4% până la -28%), în comparație cu pacienții a căror fracțiune de ejecție a fost de 0,35 sau mai mare (-19%; IC 95%, +4% până la -37%). Rezultate similare au fost observate și în ceea ce privește toate obiectivele secundare.37

Cu toate acestea, SENIORS nu a fost conceput și alimentat pentru a evalua efectele nebivololului la pacienții cu conservanți.

fracția de ejecție, evaluată separat, iar limita de 0,35 pentru definirea fracției de ejecție conservată este prea mică.52-53 Rezultatele analizelor bazelor de date ale pacienților sunt controversate; unele studii nu au evidențiat niciun beneficiu148-100, iar altele au evidențiat un efect favorabil al terapiei cu p-blocante asupra rezultatelor pacienților cu HFPEF.107-108 Astfel, deși există o justificare pentru administrarea p-blocantelor la pacienții cu HFPEF (beneficii ale bradicardiei, creșterea duratei timpului de umplere VS, eficiența clinică a p-blocantelor la pacienții este controlul tensiunii arteriale) lipsit.52

LIMITAREA TERAPIEI Ș-BLOCANTE

În cele din urmă, datele clinice sunt inadecvate pentru anumite subpopulații importante de pacienți cu insuficiență cardiacă. HFPEF a fost evidențiat ca o astfel de circumstanță, dar alte exemple includ LVEF minim asimptomatică redusă, insuficiență cardiacă de clasa IV NYHA și rasă (afro-americană).

DIRECȚII VITORIALE

Îmbunătățirea farmacologiei clinice a agenților P-blocante

Îmbunătățirile în activitatea farmacologică clinică a agenților specifici ar putea afecta favorabil atât eterogenitatea răspunsului, cât și tolerabilitatea. De exemplu, noua formulă de carvedilol cu eliberare controlată a îmbunătățit farmacocinetica, ceea ce poate atenua unele dintre efectele secundare vasodilatatoare ale nivelurilor de vârf ale carvedilolului cu eliberare imediată în sânge. Caracteristicile farmacodinamice ale carvedilolului cu eliberare controlată par comparabile cu cele ale carvedilolului cu eliberare imediată administrat de două ori pe zi.172

Proprietățile asociate sau auxiliare ale p-blocantelor pot fi, de asemenea, importante. În studiul COMET, superioritatea carvedilolului față de metoprolol cu eliberare imediată ar putea fi explicată prin diferențele în gradul de blocare a receptorului p1125; cu toate acestea, proprietățile auxiliare ale carvedilolului ar fi putut contribui și la superioritatea acestuia.130,131 Sunt acum disponibili noi p-blocante cu proprietăți auxiliare noi. Dintre acestea, nebivololul este un blocant al receptorilor p1-adrenergici foarte selectiv, cu proprietăți asociate de agonist p3 și de eliberare a oxidului nitric.93,94,173 Relevanța clinică a acestor proprietăți ar trebui, totuși, să fie demonstrată prin studii de comparație directă.

Importanța relativă a diferitelor mecanisme de acțiune a p-blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă este încă o chestiune de dezbatere. De exemplu, o meta-analiză a evidențiat o corelație între beneficiul de supraviețuire al tratamentului cu p-blocante și reducerea frecvenței cardiace, cu o reducere cu 18% (IC 95%, 0% până la 29%) a riscului de deces pentru fiecare scădere a frecvenței cardiace de 5 bătăi/minut cu tratamentul cu p-blocante.174 Acest efect al reducerii frecvenței cardiace a fost independent de dozarea p-blocantelor. Un alt studiu a arătat că modificarea frecvenței cardiace după terapia p-blocante este corelată cu modificarea FEVS precum și cu reducerea mortalității.175 Astfel, reducerea frecvenței cardiace pare a fi un mecanism important de acțiune al p-blocantelor în insuficiența cardiacă. Ipoteza că reducerea pură a frecvenței cardiace poate avea efecte benefice asupra rezultatelor este în prezent testată.

Direcționarea farmacogenică bazată pe variația genetică a receptorilor adrenergici (vezi

Capitolul 42)

După cum sa discutat în detaliu în Capitolul 42, răspunsul la terapia medicamentoasă poate fi îmbunătățit prin identificarea biomarkerilor genetici a pacienților care răspund diferit, fie mai bine, fie mai rău/deloc în comparație cu populația generală. Pe baza datelor din proiectul de secvențiere a genomului uman, cantitatea de variație genetică sub formă de polimorfisme cu un singur nucleotide (SNP) este estimată la 0,1% până la 0,2%177, dar anumite gene prezintă mai multe variații decât altele. Genele receptorilor p1- și p2-adrenergici mici și fără intron sunt exemple de gene extrem de polimorfe, prezentând frecvențe SNP de aproximativ 1%. Gena receptorului p1-adrenergic are 12 SNP-uri nesinonime (care au ca rezultat o modificare a aminoacidului codificat) și 3 SNP-uri

sinonime în regiunea sa de codificare; gena p2 are, respectiv, 12 și, respectiv, 5,178 Produsul genei receptorului p1 este ținta principală a medicamentului p-blocante și unul dintre polimorfismele sale, un SNP la poziția nucleotidică 1165 care produce fie o arginină (Arg, alela majoră, frecvență de aproximativ 0,70), fie o glicină asociată cu frecvența minoră (G, 30). proprietăţi farmacologice diferite.63 În comparație cu versiunea 389 Gly a receptorului p, varianta Arg are o capacitate de transducție a semnalului mult mai mare, afinitate mai mare pentru norepinefrină și o fracțiune mai mare de receptori în stare constitutiv activă. poziţia aminoacidului 164 (Thr164Ile).181 Totuşi, alela minoră, hipofuncţională 164 izoleucină are o frecvenţă mai mică de 2% şi, prin urmare, are un interes farmacogenetic redus.182 Mai multe polimorfisme suplimentare ale receptorilor p1 (Ser49Gly) şi p2-receptorii pot afecta receptorii 27Glyn6) Arg şi Glulyn6. internalizare fără a afecta transducția semnalului. În plus, receptorul adrenergic a2c are un polimorfism de deleție mare al pozițiilor aminoacizilor 322 până la 325 (frecvența alelelor de 4% în rândul albilor, dar 42% în rândul afro-americani) care produce o pierdere majoră a funcției de transducție a semnalului.

Oricare dintre aceste polimorfisme ale receptorilor ar putea modifica, teoretic, răspunsul la terapia p-blocante. Studiile mici au corelat modificări ale funcției LV după p-blocarea SNP-urilor. O creștere mai mare a FEVS după terapia cu p-blocante cronice a fost demonstrată la subiecții homozigoți pentru receptorul p1 Arg389, în comparație cu purtătorii Gly389, în unele180184 dar nu la toate185-186 studii uniccentrice și într-o meta-analiză187. studii.186.188

Până în prezent, nu au fost descrise interacțiuni semnificative între polimorfismele receptorilor p2-adrenergici și efectele p-blocantelor asupra rezultatelor clinice. Deoarece receptorul este ținta principală a tratamentului cu p-blocante și deoarece variantele polimorfe prezintă diferențe funcționale majore, polimorfismul p1 Arg389Gly a fost legat de rezultate în două dintre studiile mari p-blocante, BEST78,80 și MERIT-HF. Populația băncii de ADN a BEST a fost formată din 1040 de pacienți123.179 care au fost studiați pentru a testa ipoteza conform căreia polimorfismele receptorilor adrenergici pot influența efectele clinice, de remodelare sau simpatolitice ale bucindololului. S-au descoperit două seturi de polimorfisme ale receptorilor care influențează rezultatele: p1 389 Arg/Gly179 și a2c 322-325 wild-type/deletion.123 Polimorfismul p1 389 interacționează cu bucindololul într-un mod prezis de acțiunea sa farmacologică: Bucindololul a fost asociat cu o eficacitate mai mare la pacienții clinici cu o eficacitate mai mare la pacienții cu homogoză. 389 gena receptorului Arg decât la pacienții cu genotipuri care conțin Gly.179 Simpatoliza asociată cu Bucindolol a fost exagerată la pacienții cu genotipuri cu deleție a2c, ceea ce a compromis eficacitatea. 30% (P = 0,025) și o reducere a mortalității cardiovasculare de 41% (P = 0,003).123 Interpretarea acestor constatări a fost că receptorul de deleție a2c a produs dereglare adrenergică, similară cu ceea ce a fost descris în modelele knockout la șoarece. reglarea de către genotipul a2c și proprietatea nedorită a simpatitolizei exagerate pot fi evitate prin neadministrarea de bucindolol la pacienții cu genotipuri de deleție a2c. În substudiul BEST al polimorfismului receptorilor adrenergici, variantele care afectează internalizarea receptorului p nu au modificat în mod constant răspunsurile clinice și nici nu

au afectat eliberarea de norepinefrină. În BEST, nici polimorfismele p1 Arg/Gly sau a2c de tip sălbatic/deleție nu au afectat răspunsurile clinice la pacienții tratați cu placebo123,179; adică nu a existat niciun efect clinic aparent al acestor polimorfisme asupra istoriei naturale a insuficienței cardiace în perioada medie de urmărire de 2 ani în studiu.

Într-un substudiu ADN pe 600 de pacienți al studiului MERIT-HF, polimorfismul p1 Arg/Gly nu a afectat răspunsul clinic nici în grupul cu metoprolol, nici în grupul placebo189; într-un studiu de 637 de pacienți privind efectele tuturor polimorfismelor p1 389 și 49, polimorfismelor p2 16 și 27 și polimorfismelor de tip sălbatic/deleție a2c, nu a fost găsit niciun efect al vreunei variante în răspunsurile clinice fie la metoprolol, fie la carvedilol.

Astfel, datele disponibile indică faptul că efectele asupra rezultatelor bucindololului, dar nu metoprololului sau carvedilolului, pot fi influențate de polimorfismele p1 389 Arg/Gly și a2c de tip sălbatic/deleție. Acest lucru poate nu este surprinzător în măsura în care în sistemele umane numai bucindololul interacționează farmacologic cu ambele seturi de polimorfisme123,179; adică în preparatele izolate ale inimii umane cu genotip homozigot p1 Arg, bucindololul are proprietăți agoniste inverse, ceea ce indică faptul că facilitează inactivarea receptorilor p1 Arg activi constitutiv.179,193,194 Carvedilolul și metoprololul nu prezintă această proprietate. de așteptat să interacționeze farmacologic cu polimorfismele a2c. Varianta de deleție a receptorului a2c are ca rezultat dereglarea adrenergică ca răspuns la agenții care afectează eliberarea de nor-epinefrina,191 care este probabil baza interacțiunii puternice a acestei variante de receptor cu efectele bucindolol de scădere a norepinefrinei.193.

Prin urmare, variația genetică a doi receptori adrenergici pare să influențeze răspunsul clinic la bucindolol. Pentru a profita pe deplin de acest lucru, ambele seturi de polimorfisme ar trebui luate în considerare. Doar pacienții cu versiunea hipofuncțională 389 Gly a receptorului p1-adrenergic sunt susceptibili la efectele simpatolitice exagerate ale bucindololului în asociere cu genotipurile cu deleție a2c.195 Acest lucru creează o situație în care aproximativ 50% dintre pacienții cu p1 Arg 389 au prezentat eficiență în răspunsul la genotipul homozigot de mare capacitate. dolol, inclusiv o reducere cu 38% (P = 0,042) a mortalității de orice cauză, o reducere cu 48% (P = 0,014) a mortalității cardiovasculare,

şi o reducere cu 36% (P = .007) a spitalizărilor pentru insuficienţă cardiacă.179-195 Pe de altă parte, aproximativ 10% dintre pacienţii care au atât genotipurile deleţiei p1 389 Gly cât şi a2c nu trebuie trataţi cu bucindolol, deoarece nu există dovezi de eficacitate la aceşti pacienţi.123-179.

Bucindolol este încă în dezvoltare; studiul clinic final să fie efectuat exclusiv la pacienții care au genotipul homozigot p1 389 Arg, în comparație 1:1 cu succinatul de metoprolol. Dacă acest studiu confirmă rezultatele substudiului BEST ADN, bucindololul ar fi aprobat cu etichetare farmacogenetică, indicată pentru pacienții cu genotipul p1 Arg/Arg, cu un limbaj avertizând împotriva administrării medicamentului la pacienții care au atât deleția a2c, cât și genotipul p1 389 Gly. Evident, un test genetic de bază ar fi necesar pentru a administra în mod optim un medicament cu indicație farmacogenetică și acest test este, de asemenea, în

curs de dezvoltare. Astfel, dezvoltarea medicamentelor p-blocante a evoluat acum prin patru generații (Tabelul 46-4): Compușii de prima generație, dezvoltați la sfârșitul anilor 1960 și începutul anilor 1970, ar putea antagoniza competitiv ambii receptori p1 și p2; a doua generație, dezvoltată în anii 1970 până în anii 1990, a constat din compuşi p1-selectivi; a treia generație, dezvoltată în anii 1980 până în anii 2000, a cuprins compuși cu proprietatea auxiliară de vasodilatație; iar compușii de generația a patra, în curs de dezvoltare, acționează împotriva polimorfismelor specifice ale receptorilor adrenergici. Această ultimă abordare ar trebui să îmbunătățească indicele terapeutic al acestei clase terapeutice deja foarte eficace și poate servi la creșterea interesului companiilor farmaceutice în această clasă venerabilă de compuși.

REFERINȚE

Braunwald, E., & Bristow, MR (2000). Insuficiență cardiacă congestivă: cincizeci de ani de progres. Circulație, 102(20, Suppl. 4), IV-14-IV-23.

Mann, DL și Bristow, MR (2005). Mecanisme și modele în insuficiența cardiacă: modelul biomecanic și nu numai. Circulation, 111, 2837-2849.

Waagstein, F., Hjalmarson, A., Varnauskas, E., et al. (1975). Efectul blocării cronice a receptorilor beta-adrenergici în cardiomiopatia congestivă. Br Heart J, 37, 1022-1036.

Swedberg, K., Hjalmarson, A., Waagstein, F., et al. (1979). Prelungirea supraviețuirii în cardiomiopatia congestivă prin blocarea receptorilor beta. Lancet, 1, 1374-1376.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, WA, et al. (1982). Scăderea sensibilității la catecolamine și a densității receptorilor p-adrenergici în inimile umane defectuoase. New Engl J Med, 307, 205-211.

Waagstein, F., Bristow, MR, Swedberg, K., și colab. (1993). Efectele benefice ale metoprololului în cardiomiopatia dilatată idiopatică. Metoprolol în Cardiomiopatia Dilatată (MDC) Trial Study Group. Lancet, 342, 1441-1446.

Chadda, K., Goldstein, S., Byington, R., și colab. (1986). Efectul propranololului după infarct miocardic acut la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 73, 503-510.

Grupul multicentric norvegian. (1981). Timololul a indus reducerea mortalității și a reinfarctului la pacienții care au supraviețuit infarctului miocardic acut. N Engl J Med, 304, 801-807.

Chidsey, CA, Sonnenblick, EH, Morrow, AG și colab. (1966). Norepinefrina stochează și forța contractilă a mușchilor papilari din inima umană în deficiență. Tiraj, 33, 43-51.

Chidsey, CA, Braunwald, E., & Morrow, AG (1965). Excreția de catecolamine și depozitele cardiace de norepinefrină în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Med, 39, 442-451.

Swedberg, K., Viquerat, C., Rouleau, JL, et al. (1984). Comparația echilibrului miocardic al catecolaminelor în insuficiența cardiacă congestivă cronică și în angina pectorală fără insuficiență. Am J Cardiol, 52, 308-313.

Hasking, GJ, Esler, MD, Jennings, GL și colab. (1986). Revarsarea norepinefrinei în plasmă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: dovezi ale creșterii activității nervoase simpatice globale și cardiorenale. Circulation, 73, 615-621.

Metra, M., Nardi, M., Giubbini, R., et al. (1994). Efectele administrării de carvedilol pe termen scurt și lung asupra variabilelor hemodinamice de repaus și efort, capacitatea de efort și condițiile clinice la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică. J Am Coll Cardiol, 24, 1678-1687.

Krum, H., Sackner-Bernstein, JD, Goldsmith, RL, et al. (1995). Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al eficacității pe termen lung a carvedilolului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. Circulation, 92, 1499-1506.

Olsen, SL, Gilbert, EM, Renlund, DG și colab. (1995). Carvedilolul îmbunătățește funcția ventriculară stângă și simptomele în insuficiența cardiacă cronică: un studiu randomizat dublu-orb. J Am Coll Cardiol, 25, 1225-1231.

Hall, SA, Cigarroa, CG, Marcoux, L., et al. (1995). Cursul de timp al îmbunătățirii funcției, masei și geometriei ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă tratați cu blocaj beta-adrenergic. J Am Coll Cardiol, 25, 1154-1161.

Eichhorn, EJ și Bristow, MR (1996). Terapia medicală poate îmbunătăți proprietățile biologice ale inimii cu defecțiuni cronice. O nouă eră în tratamentul insuficienței cardiace. Circulation, 94, 2285-2296.

Lechat, P., Packer, M., Chalon, S., et al. (1998). Efectele clinice ale blocării beta-adrenergice în insuficiența cardiacă cronică: o meta-analiză a studiilor randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo. Circulation, 98, 1184-1191.

Lowes, BD, Gill, EA, Abraham, WT și colab. (1999). Efectele carvedilolului asupra masei ventriculare stângi, geometriei camerei și insuficienței mitrale în insuficiența cardiacă cronică. Am J Cardiol, 83, 1201-1205.

Metra, M., Nodari, S., D'Aloia, A., et al. (2000). O justificare pentru utilizarea beta-blocantelor ca tratament standard pentru insuficiența cardiacă. Am Heart J, 139, 511-521.

Eichhorn, EJ, Heesch, CM, Barnett, JH, et al. (1994). Efectul metoprololului asupra funcției miocardice și a energiei la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol, 24, 1310-1320.

Lowes, BD, Gilbert, EM, Abraham, WT și colab. (2002). Expresia genei miocardice în cardiomiopatia dilatată tratată cu agenți beta-blocant. N Engl J Med, 346, 1357-1365.

Reiken, S., Wehrens, XH, Vest, JA, et al. (2003). Beta-blocantele restabilesc funcția canalului de eliberare a calciului și îmbunătățesc performanța mușchilor cardiaci în insuficiența cardiacă umană. Circulation, 107, 2459-2466.

Communal, C., Singh, K., Pimentel, DR, et al. (1998). Noradrenalina stimulează apoptoza la miocitele ventriculare de șobolan adulți prin activarea căii beta-adrenergice. Circulation, 98, 1329-1334.

Ikram, H., & Fitzpatrick, D. (1981). Studiu dublu-orb al beta-blocadei orale cronice în cardiomiopatia congestivă. Lancet, 2, 490-493.

Currie, PJ, Kelly, MJ, McKenzie, A., și colab. (1984). Blocarea beta-adrenergică orală cu metoprolol în cardiomiopatia dilatativă cronică severă. J Am Coll Cardiol, 3, 203-209.

Anchetatori și Comitete CIBIS. (1994). Un studiu randomizat de beta-blocare în insuficiența cardiacă. Studiul privind insuficiența cardiacă cu bisoprolol (CIBIS). Tiraj, 90, 1765-1773.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. New Engl J Med, 334, 1349-1355.

Anchetatori și Comitete CIBIS-II. (1999). Studiul II privind insuficiența cardiacă Bisoprolol (CIBIS-II): un studiu randomizat. Lancet, 353, 9-13.

Grupul de studiu MERIT-HF. (1999). Efectul metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă cronică: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, S., et al. (2000). Efectele metoprololului cu eliberare controlată asupra mortalității totale, spitalizării și bunăstării la pacienții cu insuficiență cardiacă. JAMA, 283, 1295-1302.

Packer, M., Coats, AJ, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supraviețuirii în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Krum, H., Roecker, EB, Mohacsi, P., et al. (2003). Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Grup de studiu. Efectele inițierii carvedilolului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă: rezultate din studiul COPERNICUS. JAMA, 289, 712-718.

Bristol, MR (2000). Blocarea receptorilor beta-adrenergici în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 101, 558-569.

Dargie, HJ (2001). Efectul carvedilolului asupra rezultatului după infarctul miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: studiul randomizat CAPRICORN. Lancet, 357, 1385-1390.

Flather, MD, Shibata, MC, Coats, AJ și colab. (2005). Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalității și internării în spitale cardiovasculare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (SENIORS). Eur Heart J, 26, 215-225.

van Veldhuisen, DJ, Cohen-Solal, A., Bohm, M., et al. (2009). Beta-blocare cu nebivolol la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție ventriculară stângă afectată și conservată: date de la SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Respitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol, 53, 2150-2158.

Shaddy, RE, Boucek, MM, Hsu, DT și colab. (2007). Grupul de studiu pentru carvedilol pediatric. Carvedilol pentru copii și adolescenți cu insuficiență cardiacă: un studiu controlat randomizat. JAMA, 298, 1171-1179.

Opasich, C., Boccanelli, A., Cafiero, M., et al. (2006). Program de îmbunătățire a utilizării beta-blocantelor pentru insuficiența cardiacă la vârstnici și la cei cu simptome severe: rezultatele studiului BRING-UP 2. Eur J Heart Fail, 8, 649-657.

Krum, H., Hill, J., Fruhwald, F., şi colab. (2006). Tolerabilitatea beta-blocantelor la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică: studiul COLA II. Eur J Heart Fail, 8, 302-307.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Gallup, DS, et al. (2004). Inițierea înainte de externare a carvedilolului la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă decompensată: rezultate ale studiului Initiation Management Predischarge: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF). J Am Coll Cardiol, 43, 1534-1541.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2007). Utilizarea carvedilolului la externare la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită: o analiză din Programul organizat pentru inițierea tratamentului de salvare a vieții la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă (OPTIMIZE-HF). Am Heart J, 153, 82.e1-82.e11.

Maggioni, AP, Sinagra, G., Opasich, C., et al. (2003). Tratamentul insuficienței cardiace cronice cu blocaj beta adrenergic dincolo de studiile clinice controlate: experiența BRING-UP. Heart, 89, 299-305.

Heidenreich, PA, Gholami, P., Sahay, A., et al. (2007). Mementourile clinice atașate rapoartelor de ecocardiografie ale pacienților cu fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă cresc utilizarea beta-blocantelor: un studiu randomizat. Circulation, 115, 2829-2834.

Barner, HB, Jellinek, M. și Kaiser, GC (1970). Efectele perfuziei cu izoproterenol asupra structurii și compoziției miocardice. Am Heart J, 79, 237-243.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., și colab. (1999). Hipertrofie progresivă și insuficiență cardiacă la șoarecii transgenici cu receptori p-adrenergici. Proc Natl Acad Sci, 96, 7059-7064.

Lowes, BD, Minobe, W., Abraham, WT și colab. (1997). Modificări ale expresiei genelor în inima umană intactă. Reglarea în jos a lanțului greu de alfa-miozină în miocardul ventricular hipertrofiat, cu defecțiune. J Clin Invest, 100, 2315-2324.

Sucharov, CC, Mariner, PD, Nunley, KR și colab. (2006). Un receptor p-adrenergic, calea dependentă de CaM kinaza II mediază inducerea genei fetale a miocitelor cardiace. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 291, H1299-H1308.

Francis, GS, Anwar, F., Bank, AJ, și colab. (1999). Apoptoza, Bcl-2 și antigenul nuclear celular în proliferare în inima umană în deficiență: observații făcute după implantarea dispozitivului de asistență ventriculară stângă. J Card Fail, 5, 308-315.

Adamson, PB și Gilbert, EM (2006). Reducerea riscului de moarte subită în insuficiența cardiacă cu beta-blocante. J Card Fail, 12, 734-746.

Societatea de insuficiență cardiacă din America. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail, 12, 10-38.

Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie, Dickstein, K., Cohen-Solal, A., și colab. (2008). Linii directoare ESC pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008: Grupul operativ pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice 2008 al Societății Europene de Cardiologie. Dezvoltat în colaborare cu Asociația pentru insuficiență cardiacă a ESC (HFA) și aprobat de Societatea Europeană de Medicină Intensivă (ESICM). Eur Heart J, 29, 2388-2442.

Jessup, M., Abraham, WT, Casey, DE, et al. (2009). Actualizare concentrată 2009: Ghidurile ACCF/ AHA pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor. Tiraj, 119, 1977-2016.

Metra, M., Dei Cas, L., & Cleland, JG (2006). Caracteristicile farmacocinetice și farmacodinamice ale beta-blocantelor: când pot conta diferențele. J Card Fail, 12, 177-181.

Go, AS, Yang, J., Gurwitz, JH, și colab. (2008). Eficacitatea comparativă a diferiților antagoniști beta-adrenergici asupra mortalității în rândul adulților cu insuficiență cardiacă în practica clinică. Arch Intern Med, 168, 2415-2421.

Kramer, JM, Curtis, LH, Dupree, CS, et al. (2008). Eficacitatea comparativă a beta-blocantelor la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă. Arch Intern Med, 168, 2422-2428.

Yusuf, S., Peto, R., Lewis, J., și colab. (1985). Blocarea beta în timpul și după infarctul miocardic: o prezentare generală a studiilor randomizate. Prog Cardiovasc Dis, 27, 335-371.

Grupul de studiu Xamoterol în insuficiența cardiacă severă. (1990). Xamoterol în insuficiența cardiacă severă. Lancet, 336, 1-6.

Witchitz, S., Cohen-Solal, A., Dartois, N., et al. (2000). Tratamentul insuficientei cardiace cu celiprolol, un beta-blocant cardioselectiv cu proprietati vasodilatatoare agoniste P2. Grupul CELICARD. Am J Cardiol, 85, 1467-1471.

Willette, RN, Mitchell, MP, Ohlstein, EH și colab. (1998). Evaluarea activității simpatomimetice intrinseci a bucindololului și carvedilolului în inima de șobolan. Farmacologie, 56, 30-36.

Bristow, MR, Roden, RL, Lowes, BD și colab. (1998). Rolul agenților p-blocante de generația a treia în insuficiența cardiacă cronică. Clin Cardiol, 21(Suppl. I), I-3-I-13.

Bristow, MR, O'Connell, JB, Gilbert, EM, et al. (1994). Doză-răspuns al tratamentului cu beta-blocante cronice în insuficiența cardiacă fie din cardiomiopatie dilatată idiopatică, fie din cardiomiopatie ischemică. Anchetatorii Bucindolol. Circulaţie, 89, 1632-1642.

Mason, DA, Moore, JD, Green, SA, et al. (1999). Un polimorfism de câștig de funcție într-un domeniu de cuplare al proteinei G al receptorului p-adrenergic uman. J Biol Chem, 274, 12670-12674.

Bristol, MR (1993). Raționamente patofiziologice și farmacologice pentru managementul clinic al insuficienței cardiace cronice cu agenți beta-blocante. Am J Cardiol, 71, 12C-22C.

Agostoni, P., Contini, M., Cattadori, G., et al. (2007). Funcția pulmonară cu carvedilol și bisoprolol în insuficiența cardiacă cronică: este relevantă beta selectivitatea? Eur J Heart Fail, 9, 827-833.

Kubo, T., Azevedo, ER, Newton, GE, et al. (2001). Lipsa dovezilor pentru blocarea «•-adrenoceptorilor periferici în timpul tratamentului pe termen lung al insuficienței cardiace cu carvedilol. J Am Coll Cardiol, 38, 1463-1469.

Zhu, W., Zeng, X., Zheng, M., şi colab. (2005). Enigma receptorului P2-adrenergic G, care semnalează în inimă: binele, răul și urâtul. Circ Res, 97, 507-509.

Liggett, SB, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (2000). Consecințele timpurii și întârziate ale supraexprimării receptorului p2-adrenergic în inimile șoarecilor: rol critic pentru nivelul de expresie. Circulaţie, 101, 1707-1714.

Du, XJ, Autelitano, DJ, Dilley, RJ, et al. (2000). Supraexpresia receptorului p2-adrenergic exacerba dezvoltarea insuficienței cardiace după stenoza aortică. Circulation, 101, 71-77.

Communal, C., Singh, K., Sawyer, DB, et al. (1999). Efecte opuse ale receptorilor adrenergici pr și P2 asupra apoptozei miocitelor cardiace: rolul unei proteine G sensibile la toxina pertussis. Circulation, 100, 2210-2212.

Ahmet, I., Krawczyk, M., Heller, P., et al. (2004). Efectele benefice ale manipulării farmacologice cronice a semnalizării subtipului beta-adrenoreceptor în cardiomiopatia ischemică dilatată a rozătoarelor. Circulation, 110, 1083-1090.

EI-Armouche, A., Eschenhagen, T. (2009) Stimularea beta-adrenergică și funcția miocardică în inima în deficiență. Insuficiență cardiacă Rev. 14, 225-241.

Waagstein, F., Caidahl, K., Wallentin, I., et al. (1989). Beta-blocadă pe termen lung în cardiomiopatia dilatativă. Efectele tratamentului pe termen scurt și lung cu metoprolol, urmate de întreruperea și readministrarea metoprololului. Circulation, 80, 551-563.

Heilbrunn, SM, Shah, P., Bristow, MR, și colab. (1989). Creșterea densității receptorilor beta și răspunsul hemodinamic îmbunătățit la stimularea catecolaminelor în timpul terapiei pe termen lung cu metoprolol în insuficiența cardiacă din cardiomiopatia dilatativă. Circulation, 79, 483-490.

Eichhorn, EJ (1999). Retragerea beta-blocantelor: cântecul lui Orpheus. Am Heart J, 138, 387-389.

Metra, M., Nodari, S., D'Aloia, A., et al. (1998). Efectele antagonismului neurohormonal asupra simptomelor și calității vieții în insuficiența cardiacă. Eur Heart J, 19 (Supliment B), B25-B35.

Asano, K., Zisman, LS, Yoshikawa, T., și colab. (2001). Bucindololul, un antagonist neselectiv al receptorilor pr și p2-adrenergici, scade densitatea receptorilor beta-adrenergici în membranele miocitelor cardiace de pui embrionari de cultură. J Cardiovasc Pharmacol, 37, 678-691.

Kindermann, M., Maack, C., Schaller, S., și colab. (2004). Carvedilolul, dar nu metoprololul, reduce sensibilitatea beta-adrenergică după eliminarea completă din plasmă in vivo. Circulation, 109, 3182-3190.

Metra, M., Nodari, S., D'Aloia, A., et al. (2002). Terapia cu beta-blocante influențează răspunsul hemodinamic la agenții inotropi la pacienții cu insuficiență cardiacă: o comparație randomizată a dobutaminei și enoximonei înainte și după tratamentul cronic cu metoprolol sau carvedilol. J Am Coll Cardiol, 40, 1248-1258.

Haber, HL, Simek, CL, Gimple, LW și colab. (1993). De ce pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă tolerează inițierea terapiei cu beta-blocante? Circulație, 88, 1610-1619.

Rochais, F., Vilardaga, JP, Nikolaev, VO, et al. (2007). Înregistrarea optică în timp real a activării receptorului P1-adrenergic dezvăluie suprasensibilitatea variantei Arg389 la carvedilol. J Clin Invest, 117, 229-235.

Gong, H., Sun, H., Koch, WJ, și colab. (2002). Blocantul specific p2AR ICI 118.551 scade în mod activ contracția printr-o formă cuplată cu Gj a P2AR în miocite de la inima umană defectuoasă. Circulation, 105, 2497-2503.

Cohn, JN, Pfeffer, MA, Rouleau, J., et al. (2003). Efectul advers al mortalității al inhibării simpatice centrale cu moxonidină cu eliberare susținută la pacienții cu insuficiență cardiacă (MOXCON). Eur J Heart Fail, 5, 659-667.

Gilbert, EM, Abraham, WT, Olsen, S., şi colab. (1996). Efecte comparative hemodinamice, funcționale ale ventriculului stâng şi antiadrenergice ale tratamentului cronic cu metoprolol față de carvedilol în inima în deficiență. Circulation, 94, 2817-2825.

Azevedo, ER, Kubo, T., Mak, S., și colab. (2001). Blocarea receptorilor beta-adrenergici neselectiv versus selectiv în insuficiența cardiacă congestivă: efecte diferențiale asupra activității simpatice. Circulation, 104, 2194-2199.

Evaluarea beta-blocante a investigatorilor studiilor de supraviețuire. (2001). Un studiu al betablocantului bucindolol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344, 1659-1667.

Bristow, MR, Krause-Steinrauf, H., Nuzzo, R., și colab. (2004). Efectul valorii inițiale sau modificări ale activității adrenergice asupra rezultatelor clinice în evaluarea beta-blocantelor din studiul de supraviețuire. Circulation, 110, 1437-1442.

Anand, I., Fiuzat, M., O'Connor, C., et al. (2010). Impactul statusului inițial al volumului și al FEVS asupra mortalității de toate cauzele în studiul BEST. J Am Coll Cardiol, 55, A37, E360.

Ladage, D., Brixius, K., Hoyer, H., et al. (2006). Mecanisme care stau la baza activării oxidului nitric sintazei induse de nebivolol în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane. Clin Exp Pharmacol Physiol, 33, 720-724.

Cockcroft, JR, Chowienczyk, PJ, Brett, SE și colab. (1995). Nebivololul vasodilata vascularizația antebrațului uman: dovezi pentru un mecanism dependent de l-arginina/NO. J Pharmacol Exp Ther, 274, 1067-1071.

Mason, RP, Kubant, R., Jacob, RF, și colab. (2008). Efectul antagonistului receptorului P3 SR59230A asupra eliberării induse de bucindolol de oxid nitric și peroxinitrit din endoteliul uman. J Card Fail, 14 (Supliment I), S76.

Noda, K., Oka, M., Ma, FH, et al. (2001). Eliberarea de oxid nitric endotelial în arterele coronare de către celiprolol, un antagonist p1-adrenoceptor: posibilă relevanță clinică. Eur J Pharmacol, 415, 209-216.

Munzel, T., & Gori, T. (2009). Nebivolol: blocantul receptorilor beta-adrenergici oarecum diferit. J Am Coll Cardiol, 54, 1491-1499.

Kamp, O., Metra, M., Bugatti, S., et al. (2010). Nebivolol: efectele hemodinamice și semnificația clinică a eliberării combinate de beta-blocare și oxid nitric. Droguri, 70, 41-56.

Quaife, RA, Christian, PE, Gilbert, EM și colab. (1998). Efectele carvedilolului asupra funcției ventriculare drepte în insuficiența cardiacă cronică. Am J Cardiol, 81, 247-250.

Quaife, RA, Gilbert, EM, Christian, PE și colab. (1996). Efectele carvedilolului asupra performanței ventriculare stângi sistolice și diastolice în cardiomiopatia dilatativă idiopatică sau cardiomiopatia ischemică. Am J Cardiol, 78, 779-784.

Andersson, B., Caidahl, K., di Lenarda, A., et al. (1996). Modificări ale modelelor de umplere diastolică precoce și tardivă induse de beta-blocarea adrenergică pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 94, 673-682.

Metra, M., Nodari, S., Parrinello, G., şi colab. (2003). Îmbunătățirea marcată a FE VS în timpul beta-blocadei pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: corelații clinice și semnificație prognostică. Am Heart J, 145, 292-299.

de Groote, P., Delour, P., Mouquet, F., et al. (2007). Efectele beta-blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă. Predictorii îmbunătățirii fracției de ejecție a ventriculului stâng și impactul asupra prognosticului. Am Heart J, 154, 589-595.

Schleman, KA, Lindenfeld, JA, Lowes, BD și colab. (2001). Predicția răspunsului la carvedilol pentru tratamentul insuficienței cardiace: o analiză retrospectivă multivariată. J Card Fail, 7, 4-12.

DiLenarda, A., Gregori, D., Sinagra, G., et al. (1996). Metoprolol în cardiomiopatia dilatată: este posibil să se identifice factorii predictivi de îmbunătățire? Grupul de studiu al bolilor musculare cardiace. J Card Fail, 2, 87-102.

Eichhorn, EJ, Grayburn, PA, Mayer, SA, et al. (2003). Rezerva contractilă miocardică prin ecocardiografia de stres cu dobutamina prezice îmbunătățirea fracției de ejecție cu beta-blocare la pacienții cu insuficiență cardiacă: Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). Circulation, 108, 2336-2341.

Seghatol, FF, Shah, DJ, Diluzio, S. și colab. (2004). Relația dintre rezerva contractilă și îmbunătățirea funcției ventriculare stângi cu terapia beta-blocante la pacienții cu insuficiență cardiacă secundară cardiomiopatiei dilatative ischemice sau idiopatice. Am J Cardiol, 93, 854-859.

Cleland, JG, Pennell, DJ, Ray, SG și colab. (2003). Viabilitatea miocardică ca factor determinant al răspunsului fracției de ejecție la carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă (trial CHRISTMAS): studiu controlat randomizat. Lancet, 362, 14-21.

Bristow, MR, Gilbert, EM, Abraham, WT și colab. (1996). Carvedilolul produce îmbunătățiri legate de doză ale funcției ventriculare stângi și ale supraviețuirii la subiecții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 94, 2807-2816.

Lechat, P., Escolano, S., Golmard, JL, et al. (1997). Valoarea prognostică a efectelor hemodinamice induse de bisoprolol în insuficiența cardiacă în timpul studiului privind insuficiența cardiacă blsoprolol (CIBIS). Circulation, 96, 2197-2205.

White, M., Yanowitz, F., Gilbert, EM, și colab. (1995). Rolul scăderii receptorilor beta-adrenergici în răspunsul de vârf la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă din cauza cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 76, 1271-1276.

Packer, M., Colucci, WS, Sackner-Bernstein, J., et al. (1996). Studiu dublu-orb, controlat cu placebo, al efectelor carvedilolului la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă: studiul PRECISE. Circulation, 94, 2793-2799.

Colucci, WS, Packer, M., Bristow, MR, et al. (1996). Carvedilolul inhibă progresia clinică la pacienții cu simptome ușoare de insuficiență cardiacă. Circulation, 94, 2800-2806.

Abdulla, J., Kober, L., Christensen, E., şi colab. (2006). Efectul terapiei cu beta-blocante asupra stării funcționale la pacienții cu insuficiență cardiacă - o meta-analiză. Eur J Heart Fail, 8, 522-531.

Grupul de colaborare pentru cercetarea insuficienței cardiace din Australia/Noua Zeelandă (1997). Studiu randomizat, controlat cu placebo, cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă din cauza bolii cardiace ischemice. Lancet, 349, 375-380.

Brophy, JM, Joseph, L. și Rouleau, JL (2001). Beta-blocante în insuficiența cardiacă congestivă. O meta-analiză bayesiană. Ann Intern Med, 134, 550-560.

Metra, M., Ponikowski, P., Dickstein, K., şi colab. (2007). Insuficiență cardiacă cronică avansată: o declarație de poziție a Grupului de studiu privind insuficiența cardiacă avansată al Asociației de insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie. Eur J Heart Fail, 9, 684-694.

Wikstrand, J., Hjalmarson, A., Waagstein, F., şi colab. (2002). Doza de metoprolol CR/XL și rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă: analiza experienței în studiul de intervenție randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă cronică (MERIT-HF). J Am Coll Cardiol, 40, 491-498.

Simon, T., Mary-Krause, M., Funck-Brentano, C., et al. (2003). Relația de răspuns la doză de bisoprolol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: o analiză de subgrup în Studiul BIsoprolol de insuficiență cardiacă (CIBIS II). Eur Heart J, 24, 552-559.

Metra, M., Torp-Pedersen, C., Swedberg, K., şi colab. (2005). Influența ritmului cardiac, a tensiunii arteriale și a dozei de beta-blocant asupra rezultatului și a diferențelor de rezultat dintre carvedilol și tartratul de metoprolol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultate din studiul COMET. Eur Heart J, 26, 2259-2268.

Dobre, D., van Veldhuisen, DJ, Mordenti, G., et al. (2007). Tolerabilitatea și efectele legate de doză ale nebivololului la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă: date din studiul Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Respitalization in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Am Heart J, 154, 109-115.

Rouleau, JL, Roecker, EB, Tendera, M., et al. (2004). Influența tensiunii arteriale sistolice pre-tratament asupra efectului carvedilolului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă: studiul Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS). J Am Coll Cardiol, 43, 1423-1429.

Anderson, JL, Krause-Steinrauf, H., Goldman, S., și colab. (2003). Eșecul beneficiului și riscul precoce al bucindololului pentru insuficiența cardiacă de clasa IV. J Card Eșuare. 9, 266-77.

Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., Deedwania, P., et al. (2003). Efectul diabetului zaharat asupra rezultatelor pacienților cu insuficiență cardiacă avansată în studiul BEST. J Am Coll Cardiol, 42, 914-922.

Domanski, MJ, Krause-Steinrauf, H., Massie, BM, et al. (2003). O analiză comparativă a rezultatelor a 4 studii de terapie cu beta-blocante pentru insuficiența cardiacă: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF și COPERNICUS. J Card Fail, 9, 354-363.

Cresci, S., Kelly, RJ, Cappola, TP, et al. (2009). Modificatori clinici și genetici ai supraviețuirii pe termen lung în insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 54, 432-444.

Bristow, MR, Murphy, GA, Krause-Steinrauf, H., și colab. (2010). Un polimorfism al receptorului a2c-adrenergic modifică efectele de scădere a norepinefrinei și răspunsul terapeutic al beta-blocantului bucindolol în insuficiența cardiacă cronică. Circ Heart Fail, 3, 21-28.

Cohen-Solal, A., Kotecha, D., van Veldhuisen, DJ, et al. (2009). Eficacitatea și siguranța nebivololului la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cu insuficiență renală: perspective din studiul SENIORS. Eur J Heart Fail, 11, 872-880.

Bristow, MR, Feldman, AM, Adams, KF, Jr., și colab. (2003). Beta-blocadă selectivă versus neselectivă pentru terapia insuficienței cardiace: există lecții de învățat din studiul COMET? J Card Fail, 9, 444-453.

Kukin, ML, Kalman, J., Charney, RH, şi colab. (1999). Comparație prospectivă, randomizată a efectului tratamentului pe termen lung cu etoprolol sau carvedilol asupra simptomelor, exercițiului, fracției de ejecție și stresului oxidativ în insuficiența cardiacă. Circulation, 99, 2645-2651.

Sanderson, JE, Chan, SK, Yip, G., și colab. (1999). Beta-blocare în insuficiența cardiacă: o comparație a carvedilolului cu metoprolol. J Am Coll Cardiol, 34, 1522-1528.

Metra, M., Giubbini, R., Nodari, S., et al. (2000). Efecte diferențiate ale p-blocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă. O comparație prospectivă, dublu-orb, a efectelor pe termen lung ale metoprololului față de carvedilol. Circulation, 102, 546-551.

Poole-Wilson, PA, Swedberg, K., Cleland, JG și colab. (2003). Comparația dintre carvedilol și metoprolol cu privire la rezultatele clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în Carvedilol sau Metoprolol European Trial (COMET): studiu controlat randomizat. Lancet, 362, 7-13.

Packer, M. (2003). Prelungesc beta-blocantele supraviețuirea în insuficiența cardiacă numai prin inhibarea receptorului p? O perspectivă asupra rezultatelor studiului COMET. J Card Fail, 9, 429-443.

Massie, BM (2003). Un comentariu despre COMET: cum se interpretează un proces pozitiv? J Card Fail, 9, 425-428.

Dargie, HJ (2003). Beta-blocante în insuficiența cardiacă. Lancet, 362, 2-3.

Hjalmarson, A., & Waagstein, F. (2003). COMET: un mecanism de acțiune propus pentru a explica rezultatele și preocupările legate de doză. Lancet, 362, 1077.

McMurray, J., Cohen-Solal, A., Dietz, R., și colab. (2005). Recomandări practice pentru utilizarea inhibitorilor ECA, beta-blocantelor, antagoniștilor aldosteronului și blocanților receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă: punerea în practică a ghidurilor. Eur J Heart Fail, 7, 710-721.

Willenheimer, R., van Veldhuisen, DJ, Silke, B., et al. (2005). Efectul asupra supraviețuirii și spitalizării inițierii tratamentului pentru insuficiența cardiacă cronică cu bisoprolol urmat de enalapril, în comparație cu secvența opusă: rezultatele studiului randomizat asupra insuficienței cardiace cu bisoprolol (CIBIS) III. Circulation, 112, 2426-2435.

Dobre, D., van Veldhuisen, DJ, Goulder, MA, et al. (2008). Efectele clinice ale monoterapiei inițiale de 6 luni cu bisoprolol versus enalapril în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică ușoară până la moderată. Date din studiul CIBIS III. Cardiovasc Drugs Ther, 22, 399-405.

Fang, JC (2005). Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau beta-blocante în insuficiența cardiacă: contează cine merge primul? Circulation, 112, 2380-2382.

Gattis, WA, O'Connor, CM, Leimberger, JD, et al. (2003). Rezultate clinice la pacienții cu terapie cu beta-blocante internați cu agravare a insuficienței cardiace cronice. Am J Cardiol, 91, 169-174.

Butler, J., Young, JB, Abraham, WT, și colab. (2006). Utilizarea beta-blocantelor și rezultatele în rândul pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 47, 2462-2469.

Metra, M., Torp-Pedersen, C., Cleland, JG, și colab. (2007). Ar trebui să fie redusă sau întreruptă terapia cu beta-blocante după un episod de insuficiență cardiacă decompensată? Rezultate de la COMET. Eur J Heart Fail, 9, 901-909.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2008). Influența continuării sau retragerii beta-blocantelor asupra rezultatelor la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă: constatări din programul OPTIMIZE-HF. J Am Coll Cardiol, 52, 190-199.

Orso, F., Baldasseroni, S., Fabbri, G., et al. (2009). Rolul beta-blocantelor la pacienții internați pentru agravarea insuficienței cardiace într-un cadru real: date din Sondajul italian privind insuficiența cardiacă acută. Eur J Heart Fail, 11, 77-84.

Jondeau, G., Neuder, Y., Eicher, JC, et al. (2009). B-CONVINS: Continuarea beta-blocante vs. Intreruperea la pacientii cu insuficienta cardiaca congestiva internati pentru un episod de decompensare. Eur Heart J, 30, 2186-2192.

Komajda, M., Lapuerta, P., Hermans, N., et al. (2005). Respectarea ghidurilor este un predictor al rezultatului în insuficiența cardiacă cronică: sondajul MAHLER. Eur Heart J, 26, 1653-1659.

Gislason, GH, Rasmussen, JN, Abildstrom, SZ, et al. (2007). Utilizarea persistentă a farmacoterapiei bazate pe dovezi în insuficiența cardiacă este asociată cu rezultate îmbunătățite. Circulation, 116, 737-744.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2007). Asocierea dintre măsurile de performanță și rezultatele clinice pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. JAMA, 297, 61-70.

O'Connor, CM, Abraham, WT, Albert, NM și colab. (2008). Predictori ai mortalității după externare la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă: o analiză din Programul organizat pentru inițierea unui tratament salvator la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă (OPTIMIZE-HF). Am Heart J, 156, 662-673.

Hernandez, AF, Hammill, BG, O'Connor, CM, et al. (2009). Eficacitatea clinică a beta-blocantelor în insuficiența cardiacă: constatări din registrul OPTIMIZE-HF (Program organizat pentru inițierea tratamentului de salvare a vieții la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă). J Am Coll Cardiol, 53, 184-192.

Tandon, P., McAlister, FA, Tsuyuki, RT și colab. (2004). Utilizarea beta-blocantelor într-o clinică de insuficiență cardiacă de îngrijire terțiară: dozare, toleranță și rezultate. Arch Intern Med, 164, 769-774.

Patel, P., White, DL și Deswal, A. (2007). Transpunerea în practică a rezultatelor studiilor clinice: modele temporale de utilizare a beta-blocantelor pentru insuficiența cardiacă la externarea din spital și în timpul urmăririi ambulatorie. Am Heart J, 153, 515-522.

de Groote, P., Isnard, R., Assyag, P., et al. (2007). Se umple decalajul dintre ghiduri și practica clinică în tratamentul insuficienței cardiace? Perspective din sondajul IMPACT RECO. Eur J Heart Fail, 9, 1205-1211.

Komajda, M., Hanon, O., Hochadel, M., et al. (2009). Managementul contemporan al octogenarilor internați pentru insuficiență cardiacă în Europa: Euro Heart Failure Survey II. Eur Heart J, 30, 478-486.

Komajda, M., Follath, F., Swedberg, K., et al. (2003). Programul Euro Heart Failure Survey — un sondaj privind calitatea îngrijirii în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă din Europa. Partea 2: tratament. Eur Heart J, 24, 464-474.

Yancy, CW, Fonarow, GC, Albert, NM, și colab. (2009). Influența vârstei și sexului pacientului asupra acordării îngrijirii insuficienței cardiace recomandate de ghid în cadrul practicii de cardiologie în ambulatoriu: constatări din IMPROVE HF. Am Heart J, 157, 754-762.

Forman, DE, Cannon, CP, Hernandez, AF, et al. (2009). Influența vârstei asupra managementului insuficienței cardiace: constatări din Get With the Guidelines—Heart Failure (GWTG-HF). Am Heart J, 157, 1010-1017.

Sirak, TH, Jelic, S., Le Jemtel, TH (2004). Actualizare terapeutică: blocaj beta- și alfa-adrenergic neselectiv la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă și insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 44, 497-502.

Remme, WJ, McMurray, JJ, Hobbs, FD și colab. (2008). Conștientizarea și percepția insuficienței cardiace în rândul cardiologilor, interniștilor, geriatricilor și medicilor primari europeni. Eur Heart J, 29, 1739-1752.

Fonarow, GC, Yancy, CW, Albert, NM, și colab. (2008). Îngrijirea insuficienței cardiace în cadrul practicii de cardiologie în ambulatoriu: constatări din IMPROVE HF. Circ Heart Fail, 1, 98-106.

Shelton, RJ, Rigby, AS, Cleland, JG și colab. (2006). Efectul unei clinici comunitare de insuficiență cardiacă asupra absorbției beta-blocantelor de către pacienții cu boală obstructivă a căilor respiratorii și insuficiență cardiacă. Heart, 92, 331-336.

Gustafsson, F., Schou, M., Videbaek, L., et al. (2007). Tratamentul cu beta-blocante în clinicile de insuficiență cardiacă conduse de asistente: eficacitatea titrarii și predictorii insuficienței. Eur J Heart Fail, 9, 910-916.

Hauptman, PJ, Rich, MW, Heidenreich, PA, și colab. (2008). Clinica de insuficiență cardiacă: o declarație de consens a Societății de insuficiență cardiacă din America. J Card Fail, 14, 801-815.

LaPointe, NM, DeLong, ER, Chen, A., et al. (2006). Intervenție cu mai multe fațete pentru promovarea utilizării beta-blocantelor în insuficiența cardiacă. Am Heart J, 151, 992-998.

Fonarow, GC, Gheorghiade, M., & Abraham, WT (2004). Importanța inițierii în spital a terapiilor medicale bazate pe dovezi pentru insuficiența cardiacă - o revizuire. Am J Cardiol, 94, 1155-1160.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Hamdani, N., Paulus, WJ, van Heerebeek, L., et al. (2009). Efecte miocardice distincte ale terapiei cu beta-blocante în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție a ventriculului stâng normală și redusă. Eur Heart J, 30, 1863-1872.

Kerzner, R., Gage, BF, Freedland, KE, și colab. (2003). Predictori ai mortalității la pacienții mai tineri și mai în vârstă cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată sau redusă. Am Heart J, 146, 286-290.

Dobre, D., van Veldhuisen, DJ, DeJongste, MJ, et al. (2007). Prescrierea betablocantelor la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată. Implicații clinice și supraviețuire. Eur J Heart Fail, 9, 280-286.

Shah, R., Wang, Y. și Foody, JM (2008). Efectul statinelor, inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și beta-blocantelor asupra supraviețuirii la pacienții cu vârsta > sau=65 de ani cu insuficiență cardiacă și funcție sistolica ventriculară stângă păstrată. Am J Cardiol, 101, 217-222.

Robinson, P. și Bristow, MR (2005). Beta-blocante. În AM Feldman (Ed.),. Managementul farmacologic al insuficienței cardiace cronice. Londra: Editura Blackwell.

Eichhorn EJ și Bristow, MR (1997). Orientări practice pentru inițierea blocajului p-adrenergic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am J. Cardiol, 79, 794-798.

Shakar, SF, Abraham, WT, Gilbert, EM și colab. (1998). Terapie combinată orală pozitivă inotropă și beta-blocante pentru tratamentul insuficienței cardiace refractare de clasa IV. J Am Coll Cardiol, 31, 1336-1340.

Fonarow, GC (2009). Rolul carvedilolului cu eliberare controlată în bolile cardiovasculare. Expert Rev Cardiovasc Ther, 7, 483-498.

Balligand, JL (2009). Stimularea receptorilor P3-adrenergici peste blocarea receptorilor p-adrenergici „Stop sau Encore?” J Am Coll Cardiol, 53, 1539-1542. PubMedPMID: 19389565.

McAlister, FA, Wiebe, N., Ezekowitz, JA, et al. (2009). Meta-analiză: doza de beta-blocant, reducerea frecvenței cardiace și decesul la pacienții cu insuficiență cardiacă. Ann Intern Med, 150, 784-794.

Flannery, G., Gehrig-Mills, R., Billah, B., et al. (2008). Analiza studiilor controlate randomizate privind efectul amplitudinii reducerii frecvenței cardiace asupra rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică sistolice care primesc beta-blocante. Am J Cardiol, 101, 865-869.

Swedberg, K., Komajda, M., Bohm, M., et al. (2010). Motivația și proiectarea unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, al ivabradinei în insuficiența cardiacă cronică: Tratamentul insuficienței cardiace sistolice cu I (f) Inhibitor Ivabradine Trial (SHIFT). Eur J Heart Fail, 12, 75-81.

Morley, M., Molony, CM, Weber, TM, și colab. (2004). Analiza genetică a variației la nivelul genomului în expresia genelor umane. Nature, 430, 743-747.

Taylor, MRG și Bristow, MR (2004). Farmacogenomica emergentă a receptorilor beta-adrenergici. Congest Heart Fail, 10, 281-288.

Liggett, SB, Mialet-Perez, J., Thaneemit-Chen, S., et al. (2006). Un polimorfism în cadrul unui motiv conservat al receptorului p-adrenergic modifică funcția cardiacă și răspunsul betablocant în insuficiența cardiacă umană. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 11288-11293.

Mialet Perez, J., Rathz, DA, Petrashevskaya, NN, et al. (2003). Polimorfismele receptorilor prAdrenergici conferă funcție diferențială și predispoziție la insuficiență cardiacă. Nat Med, 9, 1300-1305.

Green, SA, Cole, G., Jacinto, M., et al. (1993). Un polimorfism al receptorului P2-adrenergic uman în al patrulea domeniu transmembranar modifică legarea ligandului și proprietățile funcționale ale receptorului. J Biol Chem, 268, 23116-32121.

Liggett, SB, Wagoner, LE, Craft, LL și colab. (1998). Polimorfismul receptorului p2-adrenergic Ile164 afectează negativ rezultatul insuficienței cardiace congestive. J Clin Invest, 102, 1534-1539.

Mici, KM, Forbes, SL, Rahman, FF și colab. (2000). Un polimorfism de ștergere a patru aminoacizi în cea de-a treia buclă intracelulară a receptorului a2c-adrenergic uman conferă o cuplare afectată la efectori multipli. J Biol Chem, 275, 23059-23064.

Terra, SG, Hamilton, KK, Pauly, DF și colab. (2005). polimorfismele receptorilor p-adrenergici și modificările remodelării ventriculare stângi ca răspuns la terapia cu beta-blocante. Pharmacogenet Genomics, 15, 227-234.

de Groote, P., Helbecque, N., Lamblin, N., et al. (2005). Asocierea dintre polimorfismele genelor receptorilor adrenergici P1 și P2 și răspunsul la beta-blocare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă stabilă. Pharmacogenet Genomics, 15, 137-142.

Metra M, Covolo L, Pezzali N, et al. (2010). Rolul polimorfismelor genei receptorilor p-adrenergici în efectele pe termen lung ale p-blocadei cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Cardiovasc Drugs Ther, 24, 49-60. PubMed PMID: 20352314.

Muthumala, A., Drenos, F., Elliott, PM, et al. (2008). Rolul polimorfismelor receptorilor beta adrenergici în insuficiența cardiacă: revizuire sistematică și meta-analiză. Eur J Heart Fail, 10, 3-13.

Kaye, DM, Smirk, B., Williams, C., și colab. (2003). Genotipul receptorilor beta-adrenergici influențează răspunsul la carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Pharmacogenetics, 13, 379-382.

White, HL, de Boer, RA, Maqbool, A., et al. (2003). O evaluare a polimorfismului receptorului adrenergic p1 Arg389Gly la persoanele cu insuficiență cardiacă: un sub-studiu MERIT-HF. Eur J Heart Fail, 5, 463-468.

Hein, L., Altman, JD, & Kobilka, BK (1999). Doi receptori a2-adrenergici diferiți din punct de vedere funcțional reglează neurotransmisia simpatică. Nature, 402, 181-184.

Brede, M., Wiesmann, F., Jahns, R., şi colab. (2002). Inhibarea prin feedback a eliberării de catecolamine de către două subtipuri diferite de receptori a2-adrenergici previne progresia insuficienței cardiace. Circulation, 106, 2491-2496.

Sehnert, AJ, Daniels, SE, Elashoff, M., et al. (2008). Lipsa asocierii între genotipurile de receptori adrenergici și supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu carvedilol sau metoprolol. J Am Coll Cardiol, 52, 644-651.

Walsh, R., Farmer, R., Kelly, M., et al. (2008). Receptorii adrenergici P1 389 Arg/Arg miocardici umani prezintă o tendință pentru legarea agonistului cu afinitate ridicată, activ constitutiv și sunt inactivați selectiv de bucindolol. J Card Fail, 14 (Supliment I), S8.

Nelson, B., Morrison, J., Nelson, P., şi colab. (2007). Agenții beta-blocante au efecte specifice genotipului codonului 389 Arg/Gly în preparatele izolate pentru inimă umană. J Am Coll Cardiol, 49 (Suppl. 1), 77A.

O'Connor, C., Anand, I., Fiuzat, M., et al. (2008). Efectele aditive ale combinațiilor genotipului receptorilor adrenergici P1 389 Arg/Gly a2c 322-325 Wt/Del asupra spitalizărilor adjudecate și decesului în studiul BEST. J Card Fail, 14, S69.

CAPITOLUL 47

Bruce L. Wilkoff și Daniel J. Cantillon

Obiectivele terapiei cu dispozitive în insuficiența cardiacă sunt de a prelungi viața prin detectarea și tratarea aritmiilor, de a aplica strategii de stimulare atunci când este necesar pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea cauzate de boală și de a oferi informații de diagnostic valoroase medicului curant. Primele două obiective sunt pilonii terapiei actuale cu dispozitive; al treilea deține o promisiune enormă pe măsură ce tehnologia avansează dincolo de raportarea standard a dispozitivelor a evenimentelor de aritmie până la capacitatea de a furniza date hemodinamice suplimentare.

MOARTE CARDIACA SUBITA

Progresia bolii și complicațiile clinice asociate reprezintă majoritatea deceselor cauzate de insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, moartea neașteptată din cauza aritmiei rămâne o cauză importantă și tratabilă pe tot spectrul insuficienței cardiace. În studiul de intervenție randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF),1 incidența morții subite a crescut treptat de la 6,3% în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă de clasa II de la New York Heart Association (NYHA) la 10,5% la pacienții cu clasa III și 18,6% la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa IV. Cu toate acestea, procentele relative de decese subite demonstrează tendința opusă: acestea au fost cele mai mari, la 64%, în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă de clasa II și au scăzut pe măsură ce clasa funcțională s-a agravat (Figura 47-1). Cel mai frecvent, moartea subită rezultă din tahicardie ventriculară cu degenerare secundară în fibrilație ventriculară (vezi capitolul 46). În plus, deși bradiaritmia reprezintă doar 5% până la 10% din moartea subită în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, această categorie este probabil mai frecvent trecută cu vederea de către clinicienii contemporani, care se concentrează pe tahiaritmii.

bobina ventriculului drept și bobina venei cave superioare sau între bobina ventriculului drept și cutie, sau poate include bobine de șoc implantabile separate suplimentare.

Atunci când dispozitivul este testat, fibrilația ventriculară este cel mai frecvent indusă în laboratorul de electrofiziologie prin stimularea ventriculară dreaptă, urmată de un șoc de joasă tensiune administrat în timpul repolarizării cardiace cronometrat în timpul undei T, sau este indusă prin aplicarea unui curent continuu de 10 V. Dispozitivului i se oferă apoi

posibilitatea de a detecta fibrilația (care este adesea de amplitudine scăzută) și de a furniza terapia adecvată. Pragul de defibrilare (în general 10 până la 20 J) este apoi documentat și poate fi modificat prin schimbarea vectorului de șoc sau chiar adăugarea unei alte spirale șocante în sinusul coronar, vena azigotă sau subcutanat. Testarea de rutină a pragului de defibrilare a devenit oarecum controversată, dar este încă practicată de majoritatea electrofiziologilor.

BAZELE DEFIBRILATOARELOR CARDIOVERTERTERDE IMPLANTABILE (ICD)

O baterie, un condensator, conectori de plumb, un cip de computer cu memorie și un software (cunoscut sub numele de „conserva") sunt de obicei implantate în spațiul prepectoral; un cablu combinat izolat de stimulare și defibrilator trece de obicei prin vena subclavie în ventriculul drept. Multe derivații implantabile de defibrilator cardiovers (ICD) conțin, de asemenea, o a doua bobină șocantă, care este de obicei localizată în vena cavă superioară sau în atriul drept datorită distanței de la vârful derivației și poate fi localizată cu ușurință sub fluoroscopie sau radiografie toracică de rutină. Plumbul transmite citirea electrografică locală la locul de contact miocardic înapoi la cutie, unde este procesată informația. Dacă este detectată orice tahiaritmie, dispozitivul poate oferi atât terapii de stimulare, cât și de șoc, concepute pentru a opri aritmia ca răspuns la o gamă largă de parametri programabili. Dacă este indicat un șoc, condensatorul se încarcă la o tensiune prestabilită și furnizează un curent de șoc electric prin intermediul unui vector prestabilit. Vectorul de șoc este de obicei determinat în momentul implantării, când se verifică pragul de defibrilare. Poate fi configurat între

Stimularea antitahicardică

În plus față de șocuri, stimularea antitahicardică poate fi administrată ca răspuns la o aritmie ventriculară detectată. Stimularea în rafală este un tip de stimulare antitahicardică în care dispozitivul eliberează o secvență de stimulare ventriculară la o lungime a ciclului puțin mai scurtă decât cea a tahicardiei (adică, o frecvență cardiacă mai rapidă) în încercarea de a provoca blocarea fie unidirecțională, fie bidirecțională în circuitul de reintrare și, astfel, a termina aritmia. Dispozitivul poate oferi, de asemenea, stimularea în rampă, în care durata ciclului stimulat este redusă treptat pentru a permite o gamă mai largă de lungimi de ciclu stimulat pentru a întrerupe bucla de aritmie. Au fost dezvoltați mai mulți algoritmi, pornind din punct de vedere istoric dintr-o perioadă în care studiile electrofiziologice de diagnostic au fost efectuate mai frecvent pentru a induce aritmii ventriculare pentru a testa sensibilitatea la medicamente sau ca criteriu pentru plasarea ICD. Operatorii au folosit în mod obișnuit aceste strategii de stimulare în încercarea de a reduce nevoia de șocare a pacientului în timpul tahicardiilor spontane.

Programarea dispozitivului

ICD-ul contemporan are „zone de tahicardie" programabile, care nu sunt altceva decât intervale de frecvență cardiacă prespecificate la care dispozitivul răspunde cu o valoare prespecificată.

Detectarea tahiaritmiilor ventriculare și terapia ulterioară este segmentată pe zone de frecvență, durata tahicardiei și terapia adecvată pentru caracteristicile tahicardiei într-o anumită zonă. Durata este adesea programată în secunde mai rapid decât o anumită frecvență în loc de numărul de bătăi ale inimii într-o anumită zonă de frecvență. Parametrii afișați în tabel se bazează pe cei care au fost utilizați în studiul de evaluare a parametrilor de prevenire primară (PREPARE) pentru pacienții cu indicații de prevenție primară pentru cardioverter-defibrilator implantabil.

De la Wilkoff BL, Williamson BD, Stern RS, et al. Programarea strategică a parametrilor de detecție și terapie în cardioverter-defibrilatoare implantabile reduce șocurile la pacienții de prevenție primară: rezultate din studiul PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation). J Am Coll Cardiol 2008;52:541-550.

terapie (Tabelul 47-1). Acest lucru permite clinicianului oportunitatea de a alege terapii de stimulare mai puțin agresive în timpul taharritmiilor mai lente (de obicei, 170 până la 180 de bătăi pe minut), care sunt mai susceptibile de a fi tolerate hemodinamic, și terapii de stimulare mai agresive plus defibrilație rapidă la cea mai mare tensiune disponibilă de șoc pentru fibrilație ventriculară rapidă sau fibrilație ventriculară rapidă care pune viața în pericol. Atunci când este prezentă o derivație atrială, dispozitivul poate utiliza citirea electrografică locală pentru a compara frecvența atrială cu frecvența ventriculară într-un efort de a discrimina aritmiile supraventriculare, pentru a documenta disocierea atrioventriculară și pentru a ajuta la evitarea șocurilor inadecvate (de exemplu, când frecvența atrială este mai mare decât frecvența ventriculară, cum este cazul flutterului atrial cu blocul 2:1). Când frecvența atrială este egală cu frecvența ventriculară sau în cazul în care este prezentă doar o derivație de ventricul drept, dispozitivul poate aplica criterii morfologice pentru a compara citirea electrografică QRS cu o citire electrografică QRS

„nativă” stocată atunci când se știe că pacientul este în ritm sinusal normal. Folosit în acest mod, derivația atrială poate ajuta la discriminarea unei aritmii atriale cu conducere 1:1 de o aritmie ventriculară cu conducere retrogradă prin nodul atrioventricular în atrii. După cum se discută mai târziu în acest capitol, metode din ce în ce mai sofisticate sunt în curs de dezvoltare pentru a preveni șocurile inadecvate.

Prevenirea primară a morţii subite cardiace

Indicațiile ICD contemporane au evoluat din punct de vedere istoric de la ideea că suprimarea profilactică a ectopiei și aritmiilor ventriculare este insuficientă pentru gestionarea adecvată a tuturor pacienților cu risc2. rezultate. Cu toate acestea, în Trialul de suprimare a aritmiei cardiace (CAST),3, flecainida și encainida antiaritmice de clasă Ic au crescut de fapt mortalitatea în comparație cu placebo și, prin urmare, această ipoteză a fost eliminată. Conform ipotezei supresiei inductibile prin electrofiziologie, inducerea aritmiilor ventriculare prin intermediul tehnicilor de stimulare programată în laboratorul de electrofiziologie și suprimarea ulterioară cu medicamente antiaritmice ar putea îmbunătăți rezultatele. Au apărut probleme în sensul că a fost găsită o terapie de suprimare doar pentru aproximativ jumătate dintre pacienții cu aritmie inductibilă. În plus, testarea electrofiziologică are o capacitate predictivă limitată, în special la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică. Stimularea programată este foarte eficientă în inducerea aritmiilor cu un mecanism de reintrare creat de o zonă focală de cicatrizare, de exemplu, așa cum este cazul bolii cardiace ischemice, dar este limitată în evaluarea aritmiilor prin alte mecanisme. În studiul multicentric pentru tahicardie nesuștinută (MUSTT), 4 pacienți cu aritmie inductibilă au avut rezultate îmbunătățite cu ICD. Acest lucru a condus la studii ulterioare ICD menite să perfecționeze acest concept și să creeze ghidurile contemporane.

Ghidurile ACC/AHA/ESC 2008 pentru terapia pe bază de dispozitiv a anomaliilor de ritm cardiac5 pentru ICD de prevenție primară reflectă lecțiile învățate din patru studii majore (Tabelul 47-2). În MUSTT, 4 pacienți cu tahicardie ventriculară inductibilă, fracție de ejecție a ventriculului stâng (LVEF) de 40% sau mai mică și boală coronariană documentată au demonstrat un beneficiu de supraviețuire cu ICD. În Defibrilators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE), 6 pacienți cu simptome de clasa funcțională III NYHA, cardiomiopatie nonischemică, tahicardie ventriculară nesuștinută (NSVT) și FEVS de 35% sau mai puţin au demonstrat o reducere a deceselor subite din aritmii cardiace. În acest studiu, un total de 229 de pacienţi au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi terapie medicală standard și 229 pentru a primi terapie medicală standard plus un ICD cu o singură cameră. După cum se arată în Figura 47-2, decesul de orice cauză nu a fost redus în DEFINIT (raportul de risc, 0,65; interval de încredere 95% [IC], 0,40 la 1,06; P = 0,08), în timp ce a existat o reducere semnificativă (P < 0,006) a deceselor subite din aritmii cardiace (IC 20, 95%; 0,06 până la 0,71). Astfel, la pacienții cu cardiomiopatie dilatată neischemică severă care au fost tratați cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE) și p-blocante, implantarea unui ICD a redus semnificativ riscul de moarte subită din aritmie și a fost asociată cu o reducere nesemnificativă a riscului de deces din orice cauză.

În studiul II de implantare automată a defibrilatorului multicentric (MADIT II), 7 pacienți cu FEVS de 30% sau mai puțin la 30 de zile după infarctul miocardic au demonstrat o reducere absolută de 5,6% a mortalității (raportul de risc, 0,69; IC 95%, 0,51 până la 0,93; P = 0,016 peste îngrijirea de rutină)

aproximativ 2 ani (Figura 47-3). Efectul terapiei cu defibrilator asupra supraviețuirii a fost similar în analizele de subgrup stratificate în funcție de vârstă, sex, fracție de ejecție, clasa NYHA și intervalul QRS. În studiul „Suden Cardiac Death in Heart Failure Trial" (SCD-HeFT), 8 pacienți cu cardiomiopatie atât ischemică, cât și nonischemică, care au primit terapie medicală optimă (inhibitor ECA/blocant al receptorului angiotensinei, p-blocant și un antagonist al aldosteronului), au avut o FEVS de 35% sau mai mică și au prezentat o reducere a insuficienței cardiace de clasa II sau III absolută a NYHA72. mortalitate în comparație cu pacienții similari care au primit, în plus, tratament cu amiodaronă sau placebo timp de aproximativ 4 ani. După cum se arată în Figura 47-4, amiodarona, în comparație cu placebo, a fost asociată cu un risc similar de deces (hazard ratio, 1,06; 97,5% CI, 0,86 la 1,30; P = 0,53), în timp ce terapia ICD a fost asociată cu un risc relativ scăzut de deces cu 23% (hazard ratio, 0,72% la IC, 0,72%; 0,96; P = 0,007). Ghidurile de implantare a ICD sunt rezumate în Tabelul 47-2.

Rambursarea plătitorilor de la terți pentru implantarea ICD este o problemă separată. În 2005, Centrul pentru Servicii Medicare și Medicaid a stipulat că va rambursa implantarea ICD pentru prevenția primară la pacienții care au avut cardiomiopatie nonischemică și FEVS de 35% sau mai puțin, cu condiția ca diagnosticul să fie efectuat timp de 3 luni și să îndeplinească în continuare criteriile de includere în registrul național ICD. cu inhibitori ai ECA și p-blocante. În mod similar, pacienții cu FEVS de 30% sau mai puțin după infarctul miocardic trebuie să aștepte 40 de zile după infarctul miocardic și 3 luni după revascularizare.

Deși ICD-urile sunt eficiente în prevenirea morții subite, identificarea pacienților cu risc este o provocare majoră. Ghidurile actuale ratează fără îndoială marcajul.10 Aproximativ 66% din decesele subite apar în rândul pacienților cu boală cardiacă structurală semnificativă; cu toate acestea, dimensiunea mare a populației cu „risc scăzut" încă reprezintă cel mai mare număr absolut de decese subite în Statele Unite anual.11 Deoarece în prezent nu există nicio modalitate de a le identifica, acestea nu sunt considerate candidați pentru ICD-uri de prevenție primară. În mod similar, criteriile actuale de includere nu sunt pozitive și

Raport de pericol (97,5% Cl) Valoare P

FIGURA 47-4 Analiza Kaplan-Meier a timpului până la deces, din orice cauză, la pacienții care primesc terapie convențională pentru insuficiență cardiacă, terapie convențională plus amiodarona sau terapie convențională plus un defibrilator

cardioverter implantabil (ICD) cu o singură derivație, programat conservator, numai pentru șoc, în Moartea cardiacă subită în insuficiența cardiacă (SCD-Heal Trift). CI, interval de încredere. (Modificat din Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienta cardiaca congestiva. N EnglJ Med 2005;352:225-237.)

preziceți în mod adecvat cine va avea un eveniment; mai degrabă, ei identifică doar o populație aproximativă care obține beneficii generale legate de mortalitate. De-a lungul anilor, au fost evaluate multe modalități de stratificare a riscului, în plus față de cauza cardiomiopatiei, clasificarea NYHA, FEVS și inductibilitatea aritmiei. Printre modalitățile suplimentare enumerate în Tabelul 47-3 sunt incluse variabilitatea frecvenței cardiace, electrocardiografia medie a semnalului, sensibilitatea baroreceptorilor și testarea undei T de microvolți (MTWA). Dintre acestea, testarea MTWA este modalitatea cea mai studiată și este singura modalitate, pe lângă testarea electrofiziologică invazivă, pentru a obține aprobarea de rambursare de la Centrul pentru Studii Medicare și Medicaid. Unda T alternans – microvolt alterări bătăi la bătaie în amplitudinea, durata sau structura undei T – au fost în mod clar asociate cu aritmii ventriculare și mortalitate.12-13 Cantillon și asociații14 au demonstrat că testarea MTWA este superioară testării electrofiziologice în ceea ce privește prezicerea fie a pacienților cu EF ventriculară, fie cu EFV ventriculară mai scăzută5. NSVT sau sincopă inexplicabilă. Acest studiu a demonstrat, de asemenea, că rezultatul MTWA a fost un predictor robust atât la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, cât și la cei cu cardiomiopatie nonischemică, dar că rata evenimentelor de 2 ani pentru tahicardie ventriculară susținută sau deces a fost de aproximativ 10% în rândul pacienților cu constatări MTWA negative (aproape de două ori mai mare decât în studiile publicate anterior cu cohorte cu risc mai scăzut). În plus, prezentarea datelor Microvolt T-Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-MI Patients (MASTER) I, în care alternativele T-wave au fost predictive pentru mortalitatea de toate cauzele, dar nu și pentru necesitatea unor șocuri ICD adecvate pentru tahicardia ventriculară, a condus la unele îndoieli că această modalitate poate fi suficient de independentă pentru a identifica pacienții. Sunt în curs de desfășurare mai multe studii pentru a investiga combinarea unora dintre modalitățile asociate anterior pentru stratificarea riscului pentru a rafina și mai mult indicațiile actuale pentru prevenirea primară.

Prevenirea secundară a morții subite cardiace

Implantarea ICD pentru prevenirea secundară implică tratarea aritmiilor ventriculare documentate clinic sau a celor care sunt foarte suspectate ca o cauză a compromisului hemodinamic.

FV, fibrilație ventriculară; V02, absorbția de oxigen prin ventilație; TV, tahicardie ventriculară.

Terapia cu dispozitive în insuficiența cardiacă

Supraviețuitorii morții subite cardiace sau pacienții cu aritmii ventriculare susținute și cardiomiopatie cu disfuncție ventriculară stângă sunt candidați solizi pentru implantarea secundară a ICD, atât în conformitate cu ghidurile din 20085, cât și cu cerințele Centrului pentru Servicii Medicare și Medicaid. predispoziție subiacentă la aritmii ventriculare, cum ar fi sindromul QT lung, sindromul Brugada sau displazia ventriculară dreaptă aritmogenă (ARVD). Tulburările electrolitice și efectele medicamentelor sau ale medicamentelor sunt, de asemenea, cauze frecvente ale aritmiilor ventriculare la pacienții cu inimă normală din punct de vedere structural. Un istoric familial atent trebuie obținut pentru moarte subită inexplicabilă în rândul rudelor de gradul I, în special a celor care au murit la o vârstă fragedă. Pacienții cu astfel de tulburări familiale care au evenimente clinice se califică, de asemenea, solid pentru implantarea secundară a ICD (vezi Tabelul 47-2). ICD-urile de prevenție primară pentru acești pacienți sunt ceva mai complicate, iar o discuție a acestora depășește scopul acestui capitol.

Implantarea ICD pentru pacienții cu sincopă inexplicabilă și disfuncție ventriculară stângă în absența unei aritmii ventriculare documentate este un subiect oarecum mai controversat. Ca întotdeauna în cazul sincopei, istoricul clinic și profilul factorului de risc pot sugera adesea cu tărie ceea ce s-a întâmplat în absența trasărilor obiective ale ritmului (adică, un istoric compatibil cu sincopa vasovagală într-o inimă normală versus un istoric compatibil cu tahicardie ventriculară la un pacient cu boală cardiacă ischemică cunoscută). Date clinice atât de importante nu pot fi aruncate. Decizia de a implanta un ICD la un pacient cu insuficiență cardiacă simptomatică poate fi mai ușoară atunci când indicațiile pentru prevenirea primară și secundară se suprapun pentru sincopa inexplicabilă și când FEVS este mai mică de 35%, limită utilizată în studiul SCD-HeFT. Pentru sincopa inexplicabilă cu FEVS mai mare de 35%, unii clinicieni explorează forme alternative de stratificare a riscului pentru a ajuta la ghidarea deciziei dacă să implanteze un ICD. Un studiu electrofiziologic poate fi rezonabil pentru pacienții cu boală ischemică la care FEVS variază între 35% și 40%, conform studiului MADIT I16, iar testarea alternanților cu unde T poate fi rezonabilă pentru amânarea implantării ICD pe baza unui rezultat negativ la un pacient cu FEVS mai mare de 35%.17

O abordare mai conservatoare pentru sincopa inexplicabilă cu doar disfuncție ușoară a ventriculului stâng ar putea include înregistrarea de telemetrie cardiacă pentru pacienți internați, Holter în ambulatoriu

698 monitorizare sau monitorizare a evenimentelor (purtabile sau implantabile) pentru o caracterizare mai precisă cu sau fără terapie medicală concomitentă. Alți experți sunt în favoarea unei decizii empirice de „cea mai bună judecată” care se bazează pe circumstanțele clinice ale evenimentului de sincopă, severitatea disfuncției ventriculare stângi și dacă pacientul are ischemie CH 47 miocardică demonstrabilă care poate fi inversată prin revascularizare. În plus, nu toate aceste strategii se exclud reciproc. Singura avertizare este că, după cum sa subliniat în secțiunea anterioară, există o anumită discordanță în ceea ce privește momentul în

care este rezonabil să implantați un ICD și când o terță parte va plăti pentru el. Astfel de considerente pragmatice nu sunt complet neglijabile în aceste domenii incerte, în măsura în care implantarea ICD și îngrijirea de urmărire sunt costisitoare și au potențialul de a crea o povară pentru pacientul individual neasigurat sau pentru sistemul mai larg de îngrijire a sănătății afectat de costuri în creștere.

Socuri neadecvate de la defibrilatoare-cardiovertice implantabile

Șocurile inadecvate sunt mai mult decât o pacoste pentru pacienți și medici și pot reduce de fapt beneficiul ICD-urilor. O analiză a bazei de date MADIT II a demonstrat un hazard ratio de 2,29 pentru creșterea mortalității de toate cauzele în rândul celor 11,5% dintre pacienții cu ICD care au suferit mai mult de un șoc inadecvat.18 Aceeași analiză a demonstrat că antecedentele de fibrilație atrială, consum de tutun, hipertensiune diastolică și un șoc inadecvat anterior au fost predictive pentru șocuri inadecvate viitoare. Morbiditatea psihiatrică, inclusiv tulburarea de stres posttraumatic, a fost asociată cu multiple șocuri ICD de-a lungul timpului.19 Prin urmare, atingerea controlului aritmiilor supraventriculare este crucială, incluzând adesea procedurile de ablație cu cateter. Pe lângă tahicardia ventriculară susținută, supradetecția anormală (în care dispozitivul interpretează zgomotul sau unda T ca aritmie) este o cauză frecventă a șocurilor inadecvate. Ajustarea pragurilor de detectare, modificarea zonelor de detectare a ritmului cardiac și modificarea terapiilor corespunzătoare sunt adesea necesare. În studiul de evaluare a parametrilor de prevenire primară (PREPARE)20, o astfel de programare strategică a redus șocurile adecvate și inadecvate cu aproximativ 66% în rândul primitorilor primari de ICD. În situații extreme, ablația nodului atrioventricular sau dezactivarea funcției șocante poate deveni necesară pentru a opri șocurile necontenite. Distingerea terapiei adecvate de cea inadecvată poate fi dificilă. Conform cel puțin unei definiții, 66% dintre ritmurile la pacienții din studiul PREPARE ar fi provocat o terapie necorespunzătoare, chiar dacă cel puțin 50% dintre șocuri ar fi fost administrate pentru tahicardia ventriculară.

Complicațiile și consimțământul informat pentru dispozitivele implantabile

Ratele de complicații cumulate ale dispozitivelor în populația cu insuficiență cardiacă21 sunt rezumate în Tabelul 47-4. Pacienții au dreptul să accepte sau să refuze orice intervenție medicală și trebuie să înțeleagă riscurile și beneficiile a ceea ce li se oferă. Atât ghidurile de practică clinică5, cât și ghidurile Centrului pentru Medicare și Serviciile Medicaid9 recomandă prudență în oferirea terapiei cu ICD pacienților cu speranță de viață mai mică de 1 an, deoarece este puțin probabil ca aceștia să obțină beneficii pentru o rată relativ scăzută a evenimentelor de 1 an, conform curbelor Kaplan-Meier din studiile majore citate anterior; prin urmare, aceștia suportă doar riscul inițial asociat implantării, fără beneficiul clinic de contrabalansare. Mai mult, unii experți au criticat comunitatea de electrofiziologie pentru extinderea inadecvată a indicațiilor ICD dincolo de ceea ce a fost studiat în studiile clinice și pentru că nu a explicat pe deplin modul în care un ICD este benefic pentru un pacient în parte.22 Socurile defibrilatoare sunt intruzive la un pacient care

CARE-HF, Resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă; COMPANION, comparație între terapie medicală, stimulare și defibrilare în insuficiența cardiacă; CRT, terapie de resincronizare cardiacă; MIRACLE, Evaluare clinică randomizată multicentrică InSync.

alege să nu fie resuscitat în cazul unui stop cardiac. Unii pacienți cred, de asemenea, în mod nepotrivit că prezența unui ICD de prevenție primară îmbunătățește cumva performanța inimii lor zilnic. Prin urmare, pacienții trebuie să poată repeta o înțelegere a procedurii pentru a evita o astfel de neînțelegere.

PACIFICAREA ȘI RESINCRONIZARE CARDIACA

Considerații de bază

Într-o inimă normală cu un complex QRS îngust, depolarizarea ventriculară dreaptă și stângă este sincronă atunci când un impuls atrial este condus prin nodul atrioventricular, în jos prin fasciculul His și prin fasciculul drept și stâng și subdiviziunile asociate acestora. Dissincronia electrică se referă la o durată QRS anormal de lărgită a suprafeței care depășește 120 msec în orice derivație electrocardiografică a membrelor și este asociată cu o mortalitate crescută în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă simptomatică. Un bloc de ramură stângă, de exemplu, sugerează activarea electrică întârziată a peretelui lateral stâng, care afectează umplerea diastolică a ventriculului stâng, crește regurgitarea mitrală și reduce debitul cardiac. Dissincronia mecanică se referă la dovezi ecocardiografice ale timpului anormal de activare în interiorul sau între ventriculi. Asincronia interventriculară apare atunci când sincronizarea de activare între ventriculul drept și cel stâng este modificată. Asincronia intraventriculară apare între segmentele din ventriculul stâng, cum ar fi septul și peretele lateral. Dissincronia atrioventriculară se referă la contracția atrială care este defazată cu umplerea ventriculară, manifestată printr-un interval PR anormal. Exemplul extrem în acest sens este blocul cardiac complet (asincronia atrioventriculară), în care atriile se contractă adesea împotriva valvelor atrioventriculare închise, producând undele tun caracteristice.

Dissincronia mecanică

Terapia de resincronizare cardiacă (CRT) urmărește restabilirea secvenței de contracție biventriculară sincronă prin normalizarea timpului de activare prin stimularea ambilor ventriculi (adică stimularea biventriculară). În declarația de consens din 2008 a Societății Americane de Ecocardiografie și a Societății pentru Ritmul Inimii23, au fost evaluate criteriile ecocardiografice utilizate pentru a evalua asincronia mecanică, iar unele dintre aceste modalități comune sunt rezumate în Tabelul 47-5. Dissincronia interventriculară este în prezent cel mai bine evaluată prin intermediul întârzierii mecanice interventriculare (IVMD), care este definită

ca o diferență de 40 msec sau mai mult între contracția maximă a ventriculului drept și stâng, măsurată separat de debutul complexului QRS cu imagistica Doppler cu undă pulsată

a vitezelor căilor de ieșire ale ventriculului drept și stâng. Aceasta este o tehnică simplă care poate fi aplicată cu ușurință și nu necesită echipament avansat. IVMD prelungită a fost asociată cu o creștere a mortalității de toate cauzele.24 Dezavantajul major este că IVMD este considerată o constatare nespecifică, în măsura în care respondenții și nonrespondenții CRT au rate similare de IVMD.25

Imagistica Doppler tisulară codificată cu culori este metoda favorită în prezent de evaluare a disincroniei intraventriculare. În această tehnică, întârzierea peretelui longitudinal este evaluată într-o vedere apicală cu trei, patru sau cinci camere la două locuri opuse de la debutul QRS până la contracția maximă, cu o limită de 65 msec sau mai mult; această metodă necesită echipament Doppler tisular avansat. Asincronia radială intraventriculară poate fi evaluată cu ecocardiografie în modul M în vederea parasternală pe axa scurtă a mijlocului ventriculului stâng pentru a evalua

Întârziere mecanică interventriculară > diferență de 40 msec față de QRS

(IVMD) debut între vârful RV și LV

contracție la imagistica Doppler cu undă pulsată a vitezei căilor de evacuare VD și VS sau perioada de pre-ejecție aortică > 160 msec

Dissincronia intraventriculară*

Imagistica Doppler color tisular (cTDI) > 65 msec întârziere segmentară opusă a peretelui de la debutul QRS până la contracția maximă, evaluată în vedere apicală cu trei, patru sau cinci camere pentru axa longitudinală

Modul M cu sau fără culoarea țesutului > 130 msec întârziere de la peretele septal la posterior, în vedere parasternală pentru axa radială, întârzierea de la sept la peretele posterior, în care 130 msec sau mai mult este considerată anormală. Această abordare nu necesită echipamente avansate, dar poate fi confundată de segmente acinetice regionale. Tehnici suplimentare, cum ar fi urmărirea pe bază de pete, în care reflexiile acustice naturale (petele) sunt urmărite într-un grafic timp-viteză pentru a permite evaluarea deformarii de rotație (sau torsiune) și ecocardiografia tridimensională, în care pot fi aplicate calcule de volum, sunt, de asemenea, utile și par a fi din ce în ce mai răspândite în utilizarea clinică.

Candidatura pentru terapia de resincronizare cardiacă

Mai multe studii cheie care au validat beneficiul CRT sunt enumerate în Tabelul 47-6. În studiul Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE)26, 453 de pacienți cu cardiomiopatie dilatată (diametru final diastolic > 5,5 cm), FEVS de 35% sau mai puțin și interval QRS de 130 msec sau mai mult au fost desemnați aleatoriu pentru a primi CRT sau fără stimulare. Studiul a demonstrat îmbunătățiri ale măsurilor de calitate a vieții, testul de mers pe jos de 6 minute și numărul de spitalizări pentru insuficiență cardiacă. În studiul

Comparison of Medical Therapy, Resynchronization, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION)27, 1520 de pacienți cu o FEVS de 35% sau mai mică, interval QRS de 120 msec sau mai mult și insuficiență cardiacă de clasă III sau IV NYHA au fost alocați aleatoriu pentru a primi CRT-D singur), capacitatea de a primi CRT-D, sau fără CRT-D. Pacienții care au primit CRT sau CRT-D au demonstrat reduceri relative de 34% (hazard ratio, 0,81; P = 0,014) și, respectiv, 40% (hazard ratio, 0,80; P = 0,01), în mortalitatea compozită de toate cauzele și spitalizarea pentru insuficiență cardiacă, în contrast cu cei care nu au primit stimulare (Figura A47-5, A47). Doar cei cu CRT-D au demonstrat doar o scădere a mortalității de toate cauzele (vezi Figura 47-5, B).

În studiul Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF),28 819 de pacienți cu FEVS de 35% sau mai mică, interval QRS fie de 150 msec sau mai lung, fie de 120 până la 150 msec cu asincronie mecanică și insuficiență cardiacă de clasă III sau IV NYHA au fost repartizați aleatoriu pentru stimularea CRT sau fără stimulare; astfel, acest studiu nu a inclus terapia cu defibrilator. CRT a dus la o reducere semnificativă a riscului absolut cu 16% (rația de risc, 0,63; IC 95%, 0,51 la 0,77; P < 0,001) a morbidității și mortalității pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 29,4 luni (Figura 47-6, A), precum și o reducere semnificativă a riscului de 10,6% ha; 0,48 până la 0,85; P < 0,001) de deces din orice cauză (vezi Figura 47-6, B) Astfel, atât punctul final primar al timpului până la deces sau spitalizare neplanificată, cât și obiectivul secundar al mortalității de toate cauzele au fost reduse la beneficiarii CRT. Beneficiile CRT au fost similare la pacienții cu boală cardiacă ischemică și la pacienții fără boală cardiacă ischemică și au fost în plus față de beneficiile terapiei farmacologice. În plus, CRT a redus întârzierea mecanică interventriculară, indicele de volum final-sistolic al ventriculului stâng și zona jetului de regurgitare mitrală și a crescut fracția de ejecție a ventriculului stâng.

Pe baza acestor rezultate, candidații actuali pentru CRT includ pe cei cu FEVS de 35% sau mai mică, cu o durată QRS de 120 msec sau mai mult la electrocardiograma de suprafață și insuficiență cardiacă de clasă funcțională III sau IV NYHA, în ciuda terapiei medicale optime cu p-blocante, inhibitori ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină, antagoniști aldosteronului și diopsitori. Deoarece durata QRS este măsurată de la debutul undei Q până la terminarea undei S, unde este cea mai lungă în derivațiile membrelor electrocardiografului, este necesară măsurarea precisă a duratei QRS; măsurarea automată a computerului poate să nu includă deviația terminalului și astfel poate subestima valoarea adevărată. Când un pacient este evaluat pentru CRT, este important să se ia în considerare concomitent candidatura ICD; majoritatea covârșitoare a candidaților îndeplinește criteriile pentru ambele, iar aceste funcții pot fi cuplate într-un singur dispozitiv implantat (adică, un sistem CRT-D, care include un defibrilator). Acestea fiind spuse, este important să recunoaștem că CRT poate fi oferit fără defibrilator pentru pacienții care nu doresc șocuri și pot fi oferite totuși ca o terapie paliativă excelentă pentru insuficiența cardiacă de clasa IV, de exemplu.

In timp ce studiile originale cu CRT au inclus pacienti cu insuficienta cardiaca moderata pana la avansata, cercetatorii au inceput mai recent sa examineze rolul CRT pentru pacientii

cu insuficienta cardiaca mai putin avansata. În studiul Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE), cercetătorii au evaluat efectele CRT la 610 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa funcțională I și II NYHA care au avut simptome anterioare de insuficiență cardiacă.29 Acestea

FIGURA 47-6 Analiza Kaplan-Meier a timpului până la moarte din orice cauză sau o spitalizare neplanificată pentru un eveniment cardiovascular major (A) și deces din orice cauză (B) la pacienții care primesc terapie farmacologică standard și terapie de resincronizare cardiacă (CRT) în studiul Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF). (Modificat din Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N EnglJ Med 2005;352:1539-1549.)

pacienții, care au avut, de asemenea, un interval QRS de 120 msec sau mai mult și o FEVS de 40%, au primit un dispozitiv CRT și au fost repartizați aleatoriu (într-un raport de 2:1) pentru a primi CRT activ (CRT-ON) sau la starea de control (CRT-OFF) timp de 12 luni. Obiectivul principal al studiului a fost un scor compus (mai bun, mai rău sau același); 16% dintre subiecți au prezentat o agravare în CRT-ON, în comparație cu 21% în condiția CRT-OFF (P = .10). Cu toate acestea, pacienții aflați în starea CRT-ON au experimentat o îmbunătățire mai mare a indicelui de volum end-sistolic al ventriculului stâng și a altor măsuri de remodelare a ventriculului stâng. Deși analizele de urmărire REVERSE la 12 și 18 luni nu au demonstrat îmbunătățiri ale stării funcționale a pacienților, analiza REVERSE planificată prospectiv pe 24 de luni a arătat că pacienții aflați în starea CRT-ON au avut o agravare clinică mai mică, cu o reducere a riscului relativ de 62% în timp până la prima spitalizare sau deces, în comparație cu cei care nu au primit terapie. 30 Studiul multicentric de implantare a defibrilatorului automat cu terapie de resincronizare cardiacă (trial MADIT-CRT) a fost un studiu clinic multicentric, dublu orb, randomizat, conceput pentru a aborda beneficiul potențial de supraviețuire și morbiditate al CRT la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa I și II NYHA. Obiectivul principal al studiului a fost reducerea riscului de deces și a evenimentelor de insuficiență cardiacă non-fatale.31 CRT profilactic combinat cu un ICD a fost comparat cu 1CD numai la 1820 de pacienți cu FE < 30%, QRS > 130 msec și fie ischemic (pacienți clasa 1) fie oricare (pacienți de clasa II). În perioada de urmărire medie

de 2,4 ani, obiectivul principal de deces din orice cauză sau eveniment de insuficiență cardiacă nefatal a avut loc la 17,2% din grupul CRT-1CD față de 25,2% din grupul numai cu ICD, cu o reducere a riscului relativ de 34% (FIR 0,66, 95% interval de încredere, p=0,8042, p=0,8042) (Fig. 47-7). Acest beneficiu semnificativ a fost determinat de o reducere cu 41% a evenimentelor de insuficiență cardiacă (139% față de 22,8%, HR 0,59, interval de încredere 95% 0,47 până la 0,74, p < 0,001). În ceea ce privește subgrupurile prespecificate, atât grupurile ischemice, cât și cele non-ischemice au prezentat beneficii cu CRT; cu toate acestea, un beneficiu mai mare a fost observat pentru femei față de bărbați și la pacienții cu QRS >150 msec. Un alt factor care a prezis răspunsul CRT în acest studiu a fost morfologia QRS, deoarece pacienții care au beneficiat cel mai mult au avut bloc de ramură stângă (BBB).31a Împreună, REVERSE și MADIT-CRT susțin extinderea indicației CRT la populația de pacienți din clasa I și II NYHA.

Considerații speciale

Considerațiile speciale în CRT includ prezența unui bloc de ramură dreptă pe electrocardiograma de suprafață, prezența asincroniei mecanice cu complex QRS îngust și absența disincroniei mecanice cu un complex QRS larg. Un model de ramură dreaptă sugerează activarea precoce a ventriculului stâng și, prin urmare, ar trebui să excludă orice beneficiu din stimularea ventriculului stâng posterolateral cu o derivație de sinus coronarian. Cu toate acestea, mulți dintre respondenții CRT din studiile menționate anterior au avut într-adevăr un bloc de ramură a fasciculului drept. În ceea ce privește disincronia mecanică și un complex QRS îngust, studiul Resynchronization Therapy in Normal QRS (RETHINQ)32 a fost o evaluare a 172 de pacienți cu insuficiență cardiacă clasa III sau IV NYHA, FEVS de 35% sau mai mică, interval QRS de 130 msec sau mai puțin și imagistică mecanică Doppler demonstrată prin imagistică. Acești pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru a primi CRT sau fără stimulare; la 6 luni, nu a existat o reducere a obiectivului primar al consumului de oxigen miocardic de vârf, evaluat prin testul de stres metabolic. Cu toate acestea, a existat o sugestie de beneficiu în rândul subgrupului de pacienți cu durata QRS între 120 și 130 msec. Majoritatea experților nu ar refuza CRT unui pacient cu un complex QRS larg care altfel îndeplinește criteriile actuale fără asincronie mecanică demonstrabilă prin ecocardiografie, în măsura în care acesta nu a fost un criteriu de includere nici în studiul COMPANION, nici în studiul MIRACLE.

Plasarea sinusului coronarian sau a derivației epicardice ventriculare stângi

Dispozitivele CRT sunt plasate prin intermediul aceleiași tehnici fundamentale de implantare a dispozitivului descrisă anterior, cu adăugarea unui al treilea cablu destinat circulației venoase coronare. Sinusul coronar este canulat, de obicei cu o teacă care permite vizualizarea venografică a ramurilor potențiale ale venei cardiace țintă în care este ghidată derivația. Ramura venoasă cu o distribuție posterolaterală care mimează artera circumflexă posterolaterală este de obicei selectată deoarece candidatul clasic CRT are întârziere de activare în peretele posterolateral stâng. Ramurile anterioare și inferioare sunt de obicei evitate. Sinusul coronar poate fi greu de canulat în cazul unei vene atretice sau, mai frecvent, a valvelor situate peste ostium. Derivațiile epicardice pot fi plasate cu o abordare

limitată de toracotomie atunci când operatorul nu poate accesa sinusul coronar sau nu poate găsi o ramură adecvată. Odată localizat un loc anatomic adecvat, se efectuează stimularea pentru a evalua pragurile și pentru a exclude stimularea diafragmatică, care poate apărea de obicei prin stimularea accidentală fie a nervului frenic, fie a mușchiului diafragmatic însuși. Sunt de dorit praguri de stimulare scăzute, pentru a maximiza durata de viață a bateriei dispozitivului și pentru a minimiza numărul de proceduri invazive necesare pentru schimbarea generatorului, iar absența captării diafragmei este esențială pentru confortul pacientului. Amplasarea derivației este confirmată printr-o radiografie toracică post-procedură (Figura 47-8).

Rezumatul terapiei de resincronizare cardiacă

CRT este o terapie eficientă cu beneficii legate de morbiditate și mortalitate pentru pacienții care îndeplinesc criteriile de includere. Cu toate acestea, unii pacienți nu răspund, iar un număr mic, de fapt, se agravează în mod paradoxal. Relația dintre plasarea plumbului și activarea electrico-mecanică nu a fost pe deplin explorată. Proprietățile miocardice locale la locul de stimulare (cum ar fi infiltrarea sau cicatricea) pot influența, de asemenea, rezultatele, iar variațiile în anatomia venoasă cardiacă prezintă întotdeauna o provocare semnificativă și o barieră pentru CRT transvenoasă. Prin urmare, mecanismul precis al beneficiului și chiar mecanismele patologice de bază pentru CRT rămân incomplet înțelese. Rămân multe de învățat și trebuie făcute perfecționări tehnologice, dar CRT va rămâne un standard de îngrijire.

DIAGNOSTICĂ DISPOZITIVE

Timp de zeci de ani, dispozitivele au furnizat medicilor de management informații de diagnostic privind aritmiile cardiace în insuficiența cardiacă. Astfel de date pot fi folosite pentru a ghida deciziile cu privire la terapia antiaritmică, pot sugera dezvoltarea ischemiei miocardice sau a dezechilibrelor electrolitice (printr-o creștere recentă a ectopiei ventriculare, de exemplu) și pot fi utilizate pentru a diagnostica aritmiile atriale oculte, cum ar fi fibrilația atrială, care pot indica necesitatea prevenției anticoagulantei. În plus, diagnosticarea stimulatorului cardiac și a ICD oferă date despre ritmul subiacent, dependența de stimulator cardiac și funcția intrinsecă a nodurilor sinusurilor și atrioventriculare. De fapt, poate fi efectuat un studiu electrofiziologic neinvaziv în care derivațiile atriale și ventriculare sunt utilizate pentru a evalua inductibilitatea pentru aritmii ventriculare - o caracteristică care nu este utilizată în mod obișnuit.

Tehnologia de monitorizare a dispozitivelor a crescut, de asemenea, enorm. Inițial, pacienții trebuiau să vină personal la clinică pentru diagnosticarea și reprogramarea dispozitivului. Interogarea de la distanță a permis pacienților să transmită informații de diagnosticare a dispozitivului prin telefon. Cel mai nou orizont este interogarea la distanță fără fir. În studiul PreFER Managed Ventricular Pacing (PREFER), 33 897 de pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru a fi supuși unei noi monitorizări a dispozitivelor fără fir sau monitorizării clasice a telefonului cu bandă de ritm; evenimentele au fost verificate prin interogatoriu personal la clinică în ambele grupuri. La aproximativ

1 an, rata de detectare a evenimentelor importante din punct de vedere clinic (cum ar fi aritmiile atriale sau ventriculare) a fost semnificativ mai mare cu dispozitivele wireless și un procent surprinzător de mare de evenimente a fost, de fapt, ratat în dispozitivul cu bandă de ritm.

Pe lângă aritmii, sunt importante datele hemodinamice raportate de dispozitiv la pacienții cu insuficiență cardiacă. Poate că cea mai bine studiată modalitate este cea care înregistrează și raportează impedanța intratoracică ca indice al edemului pulmonar și poate oferi indicii suplimentare că pacientul poate necesita iminent spitalizare. Cea mai nouă tehnologie de investigație implică detectarea optică de la dispozitiv care poate măsura pulsoximetria și extrapola tensiunea arterială. Acesta ar putea fi folosit ca indice pentru a evalua stabilitatea hemodinamică a unui ritm dat și, se speră, pentru a preveni șocurile inadecvate. Într-o zonă de tahicardie „intermediară" (de exemplu, 150 până la 170 de bătăi pe minut), dispozitivul ar putea încorpora o astfel de măsurare în algoritmul său pentru a determina dacă să inițieze terapia. Ritmurile atriale, cum ar fi tahicardia sinusală, fibrilația atrială sau alte tahicardii supraventriculare care sunt tolerate hemodinamic, ar trebui să mențină înregistrări favorabile ale tensiunii arteriale și ale pulsoximetriei și nu ar fi administrat un șoc. Aritmiile ventriculare „lente" intolerabile hemodinamic ar declanșa, dimpotrivă, terapia.

Înregistratoarele implantabile în buclă sunt încă o modalitate prin care pot fi obținute date importante despre insuficiența cardiacă. Un dispozitiv mult mai mic, cu capacitate de telemetrie, este implantat prepectoral și poate înregistra activitatea aritmiei care se extinde pe o perioadă de câteva luni – mult peste ceea ce poate înregistra un monitor de evenimente. Înregistrările viitoare de bucle implantabile vor raporta probabil și date hemodinamice.

DIRECȚII VITORIALE

Tehnologia dispozitivelor pentru insuficiența cardiacă a cunoscut o creștere extraordinară și atinge din ce în ce mai mult obiectivele generale prezentate în introducerea acestui capitol. Cercetările actuale și viitoare sunt direcționate către o mai bună identificare a pacienților cu risc pentru

moartea subită cardiacă și identificarea atât a mecanismelor de bază, cât și a aplicării resincronizării cardiace. Generațiile ulterioare de dispozitive vor urmări să ofere date hemodinamice din ce în ce mai sofisticate, monitorizare și modalități pentru a minimiza șocurile necorespunzătoare. Dezvoltarea viitoare în nanotehnologie, terapia cu celule stem și biopacemaker-uri va remodela, probabil, acest domeniu.

REFERINȚE

Hjalmarson, A., Goldstein, S., Fagerberg, B., et al. (2000). Efectele metoprololului cu eliberare controlată asupra mortalității totale, a spitalizărilor și a bunăstării la pacienții cu

insuficiență cardiacă: Studiul de intervenție randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). JAMA, 283, 1295-1302.

Wilkoff, BL (2005). Terapia electrică pentru insuficiența cardiacă: indicații și alegeri în evoluție. Texas Heart J, 32, 212-214.

Epstein, AE, Hallstrom, AP, Rogers, WJ și colab. (1993). Mortalitatea după suprimarea aritmiei ventriculare de către encainidă, flecainidă și moricizină după infarct miocardic. Procesul de suprimare a aritmiei cardiace (CAST). JAMA, 270, 2451-2455.

Lee, HK, Hafley, G., Fisher, JD, et al. (2002). Efectul defibrilatoarelor implantabile asupra evenimentelor aritmice și a mortalității în cadrul studiului multicentric pentru tahicardie nesusținută (MUSTT). Circulation, 106, 233-238.

Epstein, AE, DiMarco, JP, Ellenbogen, KA, et al. (2008). Ghidurile ACC/AHA/ESC 2008 pentru terapia bazată pe dispozitive a anomaliilor de ritm cardiac: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarhythm Association): dezvoltat în colaborare cu American Heart Association: Chirurgie și Societatea Chirurgilor Toracici. Circulație, 117, e350-e408.

Kadish, A., Dyer, A., Daubert, JP, și colab. (2004). Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă neischemică. N Engl J Med, 350, 2151-2158.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracție de ejecție redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB și colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficienta cardiaca congestiva (SCD-HeFT). N Engl J Med, 352, 225-237.

Centre pentru servicii Medicare și Medicaid. Baza de date privind acoperirea Medicare. Implementare pentru defibrilatoare implantabile (CAG-00157R3) (rezumat online al acoperirii): http://cms.hhs.gov/mcd/viewimplementation.asp?id=148. Accesat 26 februarie 2010.

Al-Khatib, SM, Sanders, DG, Bigger, JT, et al. (2007). Prevenirea morții cardiace subite de mâine astăzi: partea I: date actuale privind stratificarea riscului pentru moartea subită cardiacă. Am Heart J, 153, 941-950.

Podrid, PJ și Myerburg, RJ (2005). Epidemiologia și stratificarea riscului de moarte subită cardiacă. Clin Cardiol, 28(11 Suppl. 1), I3-I11.

Gehi, AK, Stein, RH, Metz, LD și colab. (2005). Alternanți de unde T de microvolt pentru stratificarea riscului evenimentelor tahiaritmice ventriculare: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 46, 75-82.

Bloomfield, DM, Bigger, JT, Steinman, RC și colab. (2006). Unda T de microvolți alternanți și riscul de deces sau aritmii ventriculare susținute la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 47, 456-463.

Cantillon, DJ, Stein, KM, Markowitz, SM și colab. (2007). Valoarea predictivă a alternanților undei T de microvolți la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 50, 166-173.

Chow, T., Kereiakes, DJ, Onufer, J., et al. (7 noiembrie 2007). Rezultate primare de la Testarea Microvolt T-Wave Alternans pentru stratificarea riscului pacienților post-IM (MASTER I). Orlando, FL: Prezentat la sesiunile științifice din 2007 ale Asociației Americane a Inimii.

Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS și colab. (1996). Supraviețuire îmbunătățită cu un defibrilator implantat la pacienții cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. Investigatori ai studiului de implantare a defibrilatorului automat multicentric. N Engl J Med, 335, 1933-1940.

Bloomfield, DM, Steinman, RC, Namerow, PB și colab. (2004). Alternanții cu undă T de microvolt face distincție între pacienții probabil și pacienții care nu ar beneficia de terapia cu defibrilator cardiac implantat: o soluție la enigma Multicenter Automatic Defibrilator Implantation Trial (MADIT) II. Tiraj, 110, 1885-1889.

Daubert, JP, Zareba, W., Cannom, DS, et al. (2008). Șocuri neadecvate cu cardioverter-defibrilator implantabile în MADIT II: frecvență, mecanisme, predictori și impact asupra supraviețuirii. J Am Coll Cardiol, 51, 1357-1365.

Friedmann, E., Thomas, SA, Inguito, P., et al. (2006). Calitatea vieții și starea psihologică a pacienților cu defibrilatoare cardioverter implantabile. J Interv Card Electrophysiol, 17, 65-72.

Wilkoff, BL, Williamson, BD, Stern, RS, et al. (2008). Programarea strategică a parametrilor de detecție și terapie în cardioverter-defibrilatoare implantabile reduce șocurile la pacienții de prevenție primară: rezultate din studiul PREPARE (Primary Prevention Parameters Evaluation). J Am Coll Cardiol, 52, 541-550.

Burkhart, JD și Wilkoff, BL (2007). Electrofiziologie intervențională și terapie de resincronizare cardiacă: furnizarea de terapii electrice pentru insuficiența cardiacă. Circulation, 115, 2208-2220.

Josephson, ME (2007). Electrofiziologia la răscruce. Ritmul inimii, 4, 658-661.

Gorcsan, J., 3rd, Abraham, T., Agler, DA, et al. (2008). Ecocardiografie pentru terapia de resincronizare cardiacă: recomandări pentru performanță și raportare - un raport de la Societatea Americană de Ecocardiografie a grupului de scriere a disincronizării aprobat de Heart Rhythm Society. J Am Soc Echocardiogr, 21, 191-213.

Richardson, M., Freemantle, N., Calvert, MJ, și colab. (2007). Predictorii și răspunsul la tratament cu terapia de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă caracterizată prin disincronie: o analiză predefinită din studiul CARE-HF. Eur Heart J, 28, 1827-1834.

Bax, JJ, Abraham, T., Barold, SS, et al. (2005). Terapia de resincronizare cardiacă: partea 1 - probleme înainte de implantarea dispozitivului. J Am Coll Cardiol, 46, 2153-2167.

Sutton, MG, Plappert, T., Hilpisch, KE, et al. (2006). Remodelarea structurală a ventriculului stâng invers susținut cu resincronizare cardiacă la un an este o funcție a etiologiei: dovezi ecocardiografice Doppler cantitative din Evaluarea clinică randomizată Multicenter InSync (MIRACLE). Circulation, 113, 266-272.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., și colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539.

Linde, C., Abraham, WT, Gold, MR, și colab. (2008). Studiu randomizat de resincronizare cardiacă la pacienții cu insuficiență cardiacă ușor simptomatică și la pacienții asimptomatici cu disfuncție ventriculară stângă și simptome anterioare de insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 52, 1834-1843.

O'Riordan, M. REVERSE la 24 de luni: CRT modifică progresia bolii și îmbunătățește rezultatele clinice (articol online): http://www.theheart.org/article/955203.do. Accesat 27 februarie 2010.

Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS și colab. (2009). Terapia de resincronizare cardiacă pentru prevenirea evenimentelor de insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 361, 1329-1338.

31a. MADIT-CRT: Sponscer's Executive Summary, 18 martie 2010 FDA Panel Meeting, accesat prin intermediul internetului mondial la 28 martie 2010 la http://www.fda.itov/doenload s/advisory Committees/CommittieesMeetintNaterials/MedicalDevices/M AdvisoryCommittee/CireulatorySystemDevicesPanel/UCM2041607.pdf.

Beshai, JF, Grimm, RA, Nagueh, SF și colab. (2007). Terapia de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă cu complexe QRS înguste. N Engl J Med, 357, 2461-2471.

Wilkoff, BL (Pacemaker remote follow-up evaluation and review: results of the PREFER trial. Late-breaking clinical trials session. Prezentat la Heart Rhythm Society 2008 Scientific Session. 15 mai 2008.

CAPITOLUL 48

Tratamentul insuficienței cardiace cu o fracție de ejecție conservată Anita Deswal

Mulți pacienți cu insuficiență cardiacă au o fracție de ejecție normală sau aproape normală; această afecțiune este denumită în mod variabil insuficiență cardiacă diastolică sau insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție conservată (HFPEF). Studiile epidemiologice și registrele de pacienți au raportat o prevalență a HFPEF variind de la 40% la 71% (medie, ~50%) a pacienților cu insuficiență cardiacă. stările comorbide precum hipertensiunea arterială, diabetul, obezitatea și boala coronariană cresc în rândul persoanelor în vârstă.7-10 Ratele mortalității și morbidității au variat în asociere cu HFPEF și disfuncția diastolică constând în anomalii de relaxare a VS și creșterea rigidității VS a fost mult timp considerată a fi principalul proces fiziopatologic al procesului de eșec al inimii.13. insuficiența cardiacă a fost folosită pentru a descrie această afecțiune. Deși studiile mecaniciste au demonstrat că anomaliile funcției diastolice sunt invariabil prezente în HFPEF, există o oarecare dezacord cu privire la contribuția relativă a disfuncției diastolice la insuficiența cardiacă clinică la persoanele în vârstă, deoarece disfuncția diastolică este foarte răspândită în această populație chiar și în absența insuficienței cardiace clinice. Cu toate acestea, este probabil ca acești pacienți să experimenteze frecvent decompensare clinică atunci când precipitanții menționați mai sus apar în prezența substratului de bază al disfuncției diastolice. Insuficiența cardiacă decompensată ar fi puțin probabil să apară atunci când aceleași factori precipitanți apar la pacienții fără disfuncție diastolică subiacentă.

S-au sugerat, de asemenea, alți factori decât disfuncția diastolică să contribuie la dezvoltarea HFPEF; acestea includ creșterea rigidității vasculare și sistolice ale VS, supraîncărcare de volum secundară bolii renale cu manipulare renală anormală a sodiului, disfuncție atrială, activare neuroumorală (în special a sistemului renină-angiotensină-aldosteron [RAAS]), rezerve reduse de vasodilatator și incompetență cronotropă în timpul efortului16-19. cu creșterea tensiunii arteriale sistolice. Acest lucru contribuie probabil la prevalența mult mai mare a HFPEF la persoanele în vârstă. În plus, condițiile comorbide descrise anterior sunt mai frecvente în rândul pacienților vârstnici, contribuind în continuare la creșterea prevalenței acestei afecțiuni odată cu creșterea în vârstă.

Următoarele secțiuni din acest capitol oferă o privire de ansamblu asupra modalităților terapeutice care pot fi eficiente la pacienții cu HFPEF, fie în ceea ce privește beneficiul simptomatic, fie mecanismele de țintire fiziopatologice. Abordarea clinică a managementului HFPEF este apoi rezumată pe baza dovezilor actuale și a opiniei consensuale.

Deși diureticele pot să nu modifice procesele fiziopatologice responsabile de HFPEF, ele reduc presiunile de umplere ventriculară și, prin urmare, sunt foarte utile în ameliorarea simptomelor la pacienții cu congestie vasculară pulmonară și edem periferic (vezi capitolul 44). Unii pacienți cu profilul clasic de „insuficiență cardiacă diastolică" cu hipertrofie stângă semnificativă și volume mici ale VS pot prezenta o scădere a debitului cardiac cu diureză rapidă, ceea ce duce la hipotensiune arterială și azotemie prerenală. Acest lucru este cauzat de o curbă presiune-volum diastolică VS care este atât de abruptă încât o mică modificare a volumului diastolic determină o modificare mare a presiunii și a debitului cardiac.15 Diureticele pot beneficia și pacienții prin alte mecanisme potențiale patogenice. În primul rând, se știe că ventriculul drept formează presiunea externă pentru aproximativ o treime din suprafața ventriculului stâng.12-20 Prin urmare, creșterea presiunii diastolice din partea dreaptă poate constrânge umplerea ventriculului stâng. La unii pacienți, reducerea presiunii diastolice pe partea dreaptă de către diuretice poate descărca septul interventricular, îmbunătățind distensibilitatea VS21 și, prin urmare, poate ajuta la reducerea presiunii venoase pulmonare, menținând în același timp umplerea VS și debitul cardiac. Maurer și colegii18 au demonstrat că într-un subgrup de pacienți cu HFPEF hipertensiv, relația presiune-volum diastolică VS poate fi deplasată spre dreapta cu volume oarecum crescute ale insuficienței cardiace diastolice (spre deosebire de paradigma clasică a insuficienței cardiace diastolice cu deplasări spre stânga și în sus în relația presiune final-diastolic-volum mic și volumul VS). Aceasta poate fi rezultatul unei stări de supraîncărcare a volumului exacerbată de factori extracardiaci, cum ar fi disfuncția renală cu manipulare renală anormală a sodiului, obezitatea și anemie. Această situație ar putea reprezenta și un grup de pacienți care ar răspunde mai favorabil la terapia diuretică. În sfârșit, diureticele cu doze mici, în special diureticele tiazidice, sunt utile în tratamentul hipertensiunii arteriale, care joacă un rol fiziopatologic cheie în HFPEF.22,23 Unii pacienți cu supraîncărcare de volum care este refractară la dozele crescânde de diuretice pot fi candidați pentru ultrafiltrare (Capitolul 44).

În plus, terapia cu nitrați poate oferi, de asemenea, beneficii simptomatice la pacienții cu HFPEF cu congestie vasculară pulmonară. Nitrații sunt în primul rând venodilatatori cu o anumită acțiune vasodilatatoare arterială. Acestea pot beneficia de pacienții cu HFPEF prin reducerea preîncărcării, ceea ce duce la reduceri ale presiunilor de umplere ventriculară și ale congestiei pulmonare. În insuficiența cardiacă acută decompensată, acestea pot fi utilizate intravenos și pot îmbunătăți simptomele prin reducerea presiunii de umplere, precum și prin controlul hipertensiunii arteriale sistemice. Teoretic, prin eliberarea oxidului de azot, nitrații pot îmbunătăți distensibilitatea diastolică a ventriculului24,25. Ca și în cazul diureticelor, este necesară prudență atunci când nitrații sunt utilizați la pacienții fără hipertensiune arterială sau cu disfuncție diastolică severă; acestea trebuie monitorizate pentru o reducere semnificativă a debitului cardiac și a tensiunii arteriale ca urmare a reducerii preîncărcării.

Tratamentul hipertensiunii arteriale (vezi capitolul 28)

Dintre diferiții factori de risc implicați în dezvoltarea HFPEF, hipertensiunea arterială și hipertrofia VS ulterioară sunt cei mai răspândiți și cel mai puternic asociat cu această afecțiune. Contribuția semnificativă a cardiopatiei hipertensive la dezvoltarea disfuncției diastolice și a HFPEF (revizuită de Hoit și Walsh26) implică faptul că tratarea hipertensiunii ar trebui să fie benefică nu numai pentru tratamentul HFPEF, ci și pentru prevenirea acesteia (vezi capitolul 41). De exemplu, postîncărcarea crescută impusă de hipertensiunea arterială semnificativă reduce relaxarea VS și ratele de umplere27. Rigidizarea aortei și a ventriculului stâng, așa cum se întâmplă la pacienții vârstnici cu HFPEF, crește etanșeitatea cuplării presiunii arteriale sistolice și atriale stângi, cu creșteri ale presiunii arteriale sistolice, ducând la creșterea presiunii atriale stângi, controlul hipertensiunii sistolice a atriului stâng. ventriculului stâng să ejecteze la un volum final-sistolic mai mic, permițând astfel ventriculului să funcționeze cu un volum diastolic mai mic și presiune atrială stângă redusă. Scăderea presiunii sistolice permite ventriculului stâng să se relaxeze mai rapid, ceea ce îmbunătățește umplerea precoce.29

În plus, inimile hipertrofiate concentric demonstrează rigiditate pasivă crescută și relaxare afectată independent de sarcinile hemodinamice și au rezervă vasculară coronariană limitată, ceea ce poate contribui la ischemia miocardică chiar și în absența bolii coronariene epicardice. Controlul adecvat al hipertensiunii ar trebui să beneficieze pacienții cu HFPEF prin, pe termen scurt, modificarea favorabilă a condițiilor de încărcare și, pe termen lung, prin ducerea la regresia hipertrofiei VS. Pot exista unele beneficii suplimentare ale utilizării unei clase de medicamente față de altele,22 dar cel mai important obiectiv este obținerea unei reduceri adecvate a tensiunii arteriale. Rezultatele mai multor studii de reducere a tensiunii arteriale cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sau blocante ale receptorilor angiotensinei (BRA) în comparație cu alți agenți au sugerat că, în cele din urmă, controlul tensiunii arteriale, mai degrabă decât clasa specifică de agenți antihipertensivi utilizate, poate fi determinantul major al regresiei hipertrofiei și al îmbunătățirii funcției diastolice. Reducerea cu 50% a incidenței insuficienței cardiace în rândul pacienților tratați pentru hipertensiune arterială, în special la populația în vârstă.34,35.

Medicamentele precum p-blocantele și blocantele canalelor de calciu care reduc tensiunea arterială și frecvența cardiacă și astfel îmbunătățesc indirect funcția diastolică, precum și cresc timpul de umplere diastolică, pot fi benefice la pacienții cu HFPEF. Pe de altă parte, efectele miocardice directe ale încetinirii ratei de relaxare a ventriculului și acțiunile inotrope negative ale acestor medicamente pot fi dăunătoare în ceea ce privește funcția diastolică.12 În plus, un studiu a demonstrat că în timpul efortului, pacienții cu HFPEF au obținut o creștere mai mică a frecvenței cardiace (răspuns cronotrop inadecvat) și, prin urmare, mai puțin, în ciuda unei creșteri ale volumului cardiac similar, în ciuda unei creșteri ale debitului cardiac similar. Aceste date ridică întrebări cu privire la posibilele efecte nocive ale medicamentelor care reduc frecvența cardiacă, cum ar fi p-blocantele și anumite blocante ale canalelor de calciu, la pacienții la care capacitatea de efort poate fi redusă parțial ca urmare a reducerii rezervei cronotrope.

De-a lungul anilor, o serie de studii mici asupra blocanților canalelor de calciu, p-blocantelor, inhibitorilor ECA și BRA au dat rezultate variabile care sugerează îmbunătățiri modeste ale capacității de efort, ale clasei New York Heart Association (NYHA), ale calității vieții și ale funcției diastolice la pacienții cu HFPEF36-39. rezultatele pe termen lung nu au fost disponibile.

P-blocante

Într-un studiu mai mic, studiul suedez Doppler-Echocardiographic (SWEDIC), cercetătorii au examinat efectul blocantului p carvedilol asupra funcției diastolice la pacienții cu HFPEF (fracția de ejecție a ventriculului stâng > 45%) care au îndeplinit și criteriile Doppler convenționale pentru disfuncția diastolică. Nu au existat diferențe semnificative între pacienții care au primit carvedilol și cei care au primit placebo

706 obiectivul primar, un compus de funcție diastolică îmbunătățită, neschimbată sau înrăutățită sau în obiectivele clinice. La momentul inițial I, majoritatea pacienților aveau doar disfuncție diastolică ușoară și aveau statut funcțional de clasa I sau II NYHA; acest lucru a făcut mai dificilă detectarea îmbunătățirii acestor parametri.

CH 48 Într-un alt studiu multicentric, cercetătorii au evaluat efectele nebivololului la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă, indiferent de FEVS. Nebivolol este un [31-blocant selectiv, care are, de asemenea, proprietăți vasodilatatoare legate de modularea oxidului nitric și îmbunătățește distensibilitatea arterială.41 În Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisations in Seniors with Heart Failure (SENIORS), 2128 de pacienți cu vârsta de 70 de ani sau mai mult au primit nevolol în antecedente aleatoriu de insuficiență cardiacă. placebo.42 Dintre acești pacienți, 752 de pacienți (35%) au avut FEVS care depășește 35%. În studiul general, nebivololul a fost asociat cu o reducere modestă de 14% a criteriului final primar compus al decesului și al spitalizării cardiovasculare (raportul de risc [HR], 0,84; interval de încredere [IC] 95%, 0,74 până la 0,99), influențat de o reducere atât a mortalității, cât și a spitalizării pentru cauze cardiovasculare. O magnitudine similară a reducerii a fost observată în subgrupul cu FEVS mai mare de 35%; cu toate acestea, nu a atins semnificație statistică, posibil pentru că mai puțini pacienți erau în subgrup (HR, 0,82; 95% CI, 0,63 până la 1,05). Deși considerat a avea fracțiune de ejecție conservată sau FFPEF, acest subgrup de pacienți, a căror fracțiune de ejecție a fost mai mare de 35%, a fost în mod clar eterogen, atât cu FEVS conservată, cât și cu FEVS redusă. Proporția de pacienți cu FEVS cu adevărat conservată (>50%) a fost mică (<15% din toți pacienții din studiu). De asemenea, efectul nebivololului asupra spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă nu a fost raportat.42 Deși rezultatele generale ale studiului au sugerat un beneficiu cardiovascular modest al p-blocantului nebivolol la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă, acestea nu au demonstrat în mod convingător un beneficiu la pacienții vârstnici cu HFPEF.

Blocarea renină-angiotensină-aldosteron

Ca și în cazul insuficienței cardiace sistolice, dovezile preclinice și clinice sugerează că activarea RAAS este un factor care contribuie la dezvoltarea HFPEF, în principal prin efectele trofice ale angiotensinei II asupra sistemului vascular și miocardului, dar poate și prin fibroza miocardică mediată de aldosteron.43-44 În plus, încetinește relaxarea angiotensinei II. ceea ce are ca rezultat creșterea presiunii diastolice VS.45-46 Prin urmare, agenți precum inhibitorii ECA și BRA, care sunt agenți antihipertensivi și atenuează efectele angiotensinei II, au părut a fi opțiuni atractive în tratamentul HFPEF. Mai mult, studiile clinice au arătat că inhibitorii ACE și BRA sunt eficienți în îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare la populațiile cu diabet zaharat, boală coronariană, boli vasculare și hipertensiune arterială47,48; aceste condiții comorbide sunt frecvent prezente și contribuie la dezvoltarea HFPEF.

Pe baza unui raționament teoretic puternic pentru blocarea RAAS la pacienții cu HFPEF39, trei studii clinice mari, randomizate au fost concepute special pentru a evalua inhibitorii ACE și ARA la pacienții cu HFPEF: Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved (CHARM-Preserved People with Heart Preserved) Studiul de eșec (PEP-CHF)49,50 și studiul Irbesartan în insuficiența cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată (I-PRESERVE).51 Caracteristicile populațiilor de pacienți evaluate în aceste trei studii sunt rezumate în Tabelul 48-1.

Din cei 3023 de pacienți înscriși în studiul CHARM-Preserved, aproape 20% luau inhibitori ai ECA și 56% luau p-blocante la momentul repartizării aleatorii pentru a primi candesartan sau placebo. După o perioadă mediană de urmărire de 36,6 luni, obiectivul principal al studiului (deces din cauze cardiovasculare sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă) a avut loc la 22% dintre primitorii de candesartan și 24% dintre cei care au primit placebo (HR, 0,89; 95% CI, 0,77 până la 1,03; P = 0,6-1,03; 95% CI, 0,74 până la 1,00 P = 0,051) (Figura 48-1). Diferența, care a avut o semnificație statistică limită numai pentru rapoartele de risc ajustate, a fost determinată în principal de o diferență în spitalizările pentru insuficiență cardiacă între subiecții tratați cu candesartan și placebo (HR, 0,85; IC 95%, 0,72 până la 1,01; P = 0,072); cele două grupuri au avut rate aproape identice de mortalitate din cauze cardiovasculare (Figura 48-2). În plus, s-a observat că numărul total de spitalizări pentru insuficiență cardiacă a fost semnificativ mai mic în rândul beneficiarilor de candesartan. În termen de 6 luni de la începerea studiului, tensiunea arterială a fost semnificativ mai redusă la primitorii cu candesartan (6,9 mm Hg sistolic și 2,9 mm Hg diastolic) decât la primitorii placebo (P < 0,0001). Prin urmare, este dificil de determinat dacă reducerea relativă modestă de 15% a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă în rândul primitorilor de candesartan cu HFPEF a fost în mare parte rezultatul reducerii tensiunii arteriale sau al oricăror alte efecte mai specifice de blocare a angiotensinei ale candesartanului și dacă orice alte medicamente care provoacă o scădere similară a tensiunii arteriale ar fi condus la efecte similare. Lipsa unui beneficiu mai mare din utilizarea ARB în CHARM-Preserved poate să fi fost influențată și de faptul că inhibitorii ECA au fost permisi pacienților din studiu - 20% dintre pacienți luau inhibitori ECA chiar și la începutul studiului - și de faptul că ratele anuale de evenimente ale rezultatului compozit primar au fost relativ mai mici decât cele așteptate (9,1%) în rândul primitorilor placebo.

În studiul PEP-CHF cu perindopril în HFPEF, populația de pacienți a fost mai în vârstă decât cea din studiul CHARM-Preserved (vezi Tabelul 48-1). Cu toate acestea, rezultatele studiului au fost neutre în ceea ce privește rezultatul primar și au demonstrat doar o tendință către un beneficiu modest în alte obiective50. În comparație cu studiul CHARM-Preserved, studiul PEP-CHF a înrolat doar 850 de pacienți cu HFPEF, care, pe lângă faptul că aveau fracțiunea de ejecție relativ conservată, aveau și dovezi obiective de înscriere diastolică. Perioada medie de urmărire de 26,2 luni a fost mai scurtă decât cea din studiul CHARM-Preserved. Rata evenimentelor a fost mult mai mică decât se aștepta și, în ciuda unei perioade de urmărire mult mai lungă decât s-a prevăzut inițial, doar 46% dintre evenimentele așteptate au avut loc; astfel, studiul a avut doar 25% putere de a arăta o diferență în obiectivul primar. Mai mult, un număr mare de pacienți și-au oprit tratamentul atribuit după 1 an și majoritatea dintre ei au început să ia inhibitori ai ECA deschisi (rata de întrerupere de 38% la 18 luni; ~36% dintre pacienți au primit tratament deschis cu inhibitori ai ECA până la sfârșitul studiului).

Pe întreaga durată a urmăririi, perindoprilul nu a fost asociat cu o îmbunătățire a obiectivului primar compus al decesului sau al spitalizării pentru insuficiență cardiacă (HR, 0,92; IC 95%, 0,70 până la 1,21; P = 0,55) (Figura 48-3, A). Cu toate acestea, o analiză limitată la 1 an de urmărire - moment în care majoritatea pacienților încă luau medicația atribuită - a dezvăluit că perindoprilul a fost asociat cu o reducere relativă de 31% a obiectivului primar (HR, 0,69; 95% CI, 0,47 până la 1,01; P = 0,055), ceea ce a fost semnificativ statistic la limită. În mod similar, deși perindopril nu a fost asociat cu un beneficiu în spitalizare pentru insuficiență cardiacă pe întreaga durată a studiului (vezi Figura 48-3, B), la 1 an de urmărire, primitorii de perindopril au avut o rată mai mică de spitalizări pentru insuficiență cardiacă (HR, 0,63; 95% CI, 0,41 până la P = 0,97).; Astfel, deși perindoprilul nu a avut un efect benefic asupra rezultatului general primar, a existat o sugestie de reducere a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă la 1 an, când pacienții erau sub tratament atribuit.50

În plus, s-au observat îmbunătățiri semnificative în comparație cu primitorii placebo în alții

TABELUL 48—1 I Caracteristicile studiului unor studii clinice multicentrice finalizate pentru HFPEF

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; BNP, peptidă natriuretică de tip B; bp, tensiune arterială; CHARM, Candesartan în evaluarea insuficienței cardiace în reducerea mortalității; CV, cardiovasculare; HFPEF, insuficienta cardiaca cu fractiune de ejectie conservata; I-PRESERVE, Irbesartan in insuficienta cardiaca

cu functie sistolica conservata; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; NYHA, Asociația Inimii din New York; PEP-CHF, Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficiență cardiacă cronică.

obiective secundare, inclusiv proporția de pacienți cu clasa funcțională 1 NYHA și modificarea distanței de mers pe jos de 6 minute la 1 an. După cum sa observat în studiul CHARM-Preserved, medicamentul activ din PEP-CHF a produs o reducere semnificativ mai mare a tensiunii arteriale sistolice (diferență medie, 3 mm Hg; P = 0,03) decât placebo. În plus, pacienții cu o tensiune arterială inițială mai mare au părut să aibă un beneficiu mai mare cu perindopril. Prin urmare, ca și în studiul CHARM- Preserved, nu este posibil să se excludă o contribuție semnificativă a efectului de scădere a tensiunii arteriale al inhibitorului ECA, spre deosebire de alte acțiuni de blocare a RAAS ale perindoprilului, la efectul benefic observat asupra spitalizărilor.

pentru insuficienta cardiaca. De asemenea, ambele studii ilustrează dificultatea întâlnită a ratelor mai scăzute ale evenimentelor în rândul pacienților înrolați în studiile clinice decât în populația generală cu aceeași afecțiune. Trecerea la inhibitorii ECA deschisi ilustrează numeroasele indicații existente pentru administrarea inhibitorilor ECA sau ARB la pacienții cu boli vasculare, diabet și hipertensiune arterială, același grup de afecțiuni comorbide care sunt frecvent întâlnite la pacienții cu HFPEF, limitând astfel posibilitățile de a adăuga inhibitori ECA sau ARB special pentru HFPEF.

Cel mai mare și cel mai recent studiu finalizat, I-PRESERVE, a înrolat 4128 de pacienți cu HFPEF (vezi Tabelul 48-1).51

Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi ARB irbesartan sau placebo zilnic. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 49,5 luni, nu a existat nicio diferență semnificativă în apariția rezultatului primar al decesului sau al spitalizării pentru insuficiență cardiacă (Figura 48-4) între pacienții care au luat irbesartan și cei cărora li s-a administrat placebo (HR, 0,95; 95% CI, 0,86 până la 1,05; P = 0,35). Ratele generale de deces au fost, de asemenea, similare (HR, 1,00; 95% CI, 0,88 până la 1,14; P = 0,98), la fel ca și ratele de spitalizare pentru cauze cardiovasculare, spitalizare pentru insuficiență cardiacă și alte rezultate secundare. În comparație cu studiul CHARM-preserved, studiul I-PRESERVE a implicat mai mulți pacienți, fracția de ejecție puțin mai bine conservată (>45% vs. >40% în CHARM-Preserved), o specificitate mai mare a substratului pentru HFPEF și o proporție mai mare de pacienți și femei în vârstă (adică, o cohortă de studiu mai reprezentativă pentru „populația reală” HFPEF); cu toate acestea, studiul I-PRESERVE nu a furnizat nicio dovadă pentru beneficiul general al ARB în ceea ce privește rezultatele cardiovasculare la această populație de pacienți.

Pe lângă studiile mai mari tocmai descrise, au fost raportate și rezultatele unui studiu mai mic, Hong Kong Diastolic Heart Failure Study (PROBE), (vezi Tabelul 48-1).52 Deși atribuirea medicamentului a fost deschisă, a existat o evaluare oarbă a obiectivului. Cele trei brate de tratament constau din diuretice,

FIGURA 48-1 Curbele Kaplan-Meier pentru timpul până la prima apariție a criteriului final primar la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) cu fracțiune de ejecție conservată în studiul Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality (CHARM)-Preserved. CV, cardiovasculare; HR, raportul hazardului. (De la Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet 2003;362:777-781.)

diuretice plus ramipril și diuretice plus irbesartan. La 52 de săptămâni, nu au fost observate diferențe în ceea ce privește calitatea vieții, spitalizări recurente sau dimensiunile VS în cele trei grupuri de tratament. Cu toate acestea, vitezele mitrale inelare sistolice și diastolice precoce observate pe imagistica Doppler tisulară au crescut ușor, deși semnificativ, iar nivelurile de peptide natriuretice de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) au scăzut semnificativ numai la pacienții care au luat irbesartan și ramipril, dar nu și la cei care iau numai diuretice. Acesta a fost primul studiu comparativ al inhibitorilor ECA cu terapia ARB la pacienții cu HFPEF care au fost tratați cu un diuretic. Cu toate acestea, dimensiunea

eșantionului a fost mică și alimentată doar pentru a detecta o dimensiune mare a efectului de îmbunătățire cu 50% a obiectivelor clinice. Astfel, în afară de un semnal pentru o îmbunătățire modestă a funcției diastolice cu adăugarea de inhibitori ai ECA sau a terapiei ARB, acest studiu mai mic nu a putut furniza nicio dovadă clinică a beneficiului blocării angiotensinei la pacienții cu HFPEF.53

Un alt studiu multicentric mare cu spironolactona antagonist al aldosteronului este in desfasurare in prezent la pacientii cu HFPEF. Acest studiu, Tratamentul insuficienței cardiace cu funcție cardiacă conservată cu un antagonist de aldosteron (TOPCAT), este conceput pentru a examina efectele terapiei cu antagonist aldosteronului la 4500 de pacienţi cu HFPEF (FEVS > 45%) cu un criteriu final compozit morbiditate-mortalitate (Tabelul 48-2). Finalizarea studiului este anticipată în 2011. Deși inhibitorii ECA și ARA nu s-au dovedit a avea un efect benefic major asupra rezultatelor clinice în HFPEF, rămâne de văzut dacă antagoniștii aldosteronului au mai mult succes; aldosteronul joacă un rol major în stimularea formării colagenului miocardic și în inhibarea turnover-ului matricei extracelulare.

Digoxină

Digoxina este unul dintre cele mai vechi medicamente care a fost utilizată în tratamentul insuficienței cardiace, dar istoricul s-a considerat că este contraindicată în HFPEF.54 Considerațiile teoretice sugerează beneficii potențiale, precum și rău, din digoxină la acest grup de pacienți. De exemplu, digoxina poate îmbunătăți funcția diastolică precoce a miocardiei dependentă de energie activă și poate îmbunătăți profilul neurohormonal la pacienții cu HFPEF.54-55 Cu toate acestea, poate produce o creștere a cererilor de energie sistolice, adăugându-se la o supraîncărcare relativă de calciu în diastolă, în special în perioadele de stres hemodinamic sau ischemie, și poate contribui astfel la disfuncția digitală. a investigat efectele digoxinei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă în ritm sinusal normal, dintre care majoritatea aveau insuficiență cardiacă sistolică.56 Cu toate acestea, populația din studiu a inclus și un grup mic.

B

FIGURA 48-3 Efectul perindoprilului asupra rezultatelor clinice. A, curbele Kaplan-Meier care arată timpul până la prima apariție a obiectivului principal: mortalitatea de toate cauzele sau spitalizarea neplanificată legată de insuficiență cardiacă (IC). Apariția criteriului final la 1 an de urmărire este specificată pe linia punctată. B, curbele Kapl an-Meier care arată timpul până la prima apariție a obiectivului secundar prespecificat al spitalizării neplanificate legate de insuficiența cardiacă. Apariția criteriului final la 1 an de urmărire este specificată pe linia punctată roșie. CI, interval de încredere. (Din Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. Studiul Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur HeartJ 2006;27:2338-2345.)

a pacienților cu HFPEF (fracție de ejecție > 45%). Într-o analiză post-hoc, dintre cei 988 de pacienți cu HFPEF cronică, digoxina nu a avut un efect semnificativ asupra obiectivului primar compozit al mortalității prin insuficiență cardiacă și spitalizări pentru insuficiență cardiacă (HR, 0,82; IC 95%, 0,63 până la 1,07; P = 0,14). Deși utilizarea digoxinei a fost asociată cu o tendință de reducere a spitalizărilor pentru agravarea insuficienței cardiace (HR, 0,79; IC 95%, 0,99 până la 1,91; P = 0,09), a fost, de asemenea, asociată cu o tendință de creștere a spitalizărilor pentru angina pectorală instabilă (HR, 1,37; 95,91% CI, = 0,991; Astfel, digoxina nu a fost asociată cu nicio reducere globală a spitalizărilor din motive cardiovasculare.57 Această analiză post-hoc sugerează că digoxina nu trebuie recomandată ca tratament pentru toți pacienții cu HFPEF, cu excepția, dacă este necesar, ca agent pentru controlul ratei la pacienții cu fibrilație atrială concomitentă. După cum sa menționat anterior, studiul DIG a înrolat numai pacienți în ritm sinusal.

Antagoniști ai endotelinei

Studiile experimentale au sugerat că antagoniștii selectivi ai endotelinei de tip A (ETA) pot exercita efecte benefice în insuficiența cardiacă diastolică prin atenuarea progresiei hipertrofiei și fibrozei VS, ceea ce duce la îmbunătățirea funcției diastolice. Prin urmare, sitaxsentan poate fi de asemenea valoros în tratamentul pacienților cu hipertensiune pulmonară secundară insuficienței cardiace cronice.59 Pe baza acestor considerații, a fost întreprins un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, cu sitaxsentan la 192 de pacienți cu HFPEF. Pacienții au fost repartizați aleatoriu într-un raport de 2:1 pentru a primi fie medicamentul activ, fie placebo timp de 24 de săptămâni. Conform rezultatelor preliminare, pacienții tratați cu sitaxsentan au avut o creștere semnificativă a timpului de efort pe banda de alergare (90 de secunde) în comparație cu placebo (37 de secunde; P = 0,03). Nu au fost observate alte diferențe în parametrii diastolici, starea funcțională sau rezultatele clinice.60 Detaliile acestui studiu, precum și cele ale unor studii viitoare mai mari, sunt așteptate pentru a evalua dacă acest beneficiu se va traduce în rezultate clinice mai bune la pacienții cu HFPEF.

RECOMANDĂRI ACTUALE PENTRU MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU HFPEF

Diagnosticul clinic al HFPEF depinde de prezența simptomelor clinice și a semnelor de insuficiență cardiacă cu FEVS conservată (>45% sau >50%) măsurate prin orice tehnică de imagistică cardiacă, cum ar fi ecocardiografia, ventriculografia cu radionuclizi, ventriculografia cu contrast sau imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă. Observarea anomaliilor diastolice, a presiunilor crescute de umplere a VS și a măririi atriului stâng și a substratului pentru disfuncția diastolică (de exemplu, hipertrofia VS) pe ecocardiografie poate oferi dovezi de susținere. Confirmarea clinică a diagnosticului de insuficiență cardiacă, deși considerată rudimentară, este esențială mai ales în excluderea altor cauze de simptome precum bolile pulmonare și obezitatea. Mai multe condiții trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial înainte de prototipul „insuficiență cardiacă diastolică” sau

HFPEF poate fi tratat. Algoritmul sugerat în Heart Failure Society of America Heart Failure Practice Guidelines oferă un cadru util pentru evaluarea inițială a unor astfel de pacienți (Figura 48-5).61 Condiții care necesită o intervenție specifică - cum ar fi boala valvulară, boala coronariană, boala pericardică, insuficiența cardiacă dreaptă izolată cauzată de afecțiuni pulmonare primare sau afecțiunile pulmonare primare, cum ar fi afecțiunile pulmonare primare, precum și afecțiunile pulmonare cauzate, cum ar fi o afecțiune a sistemului tirotoxic și afecțiunii. Odată ce aceste afecțiuni sunt excluse sau tratate, pacienții cu HFPEF trebuie gestionați în conformitate cu ghidurile generale prezentate în Tabelul 48-3. Considerentele de tratament pot fi grupate în linii mari în următoarele categorii: tratamentul supraîncărcării de volum, controlul agresiv al hipertensiunii arteriale, tratamentul factorilor care contribuie la decompensare (cel mai frecvent fibrilație atrială, ischemie și anemie) și terapii bazate pe diagnostice cardiovasculare sau factori de risc asociați. Deși se bazează pe ghidurile de practică publicate de Colegiul American de Cardiologie/American Heart Association (ACC/AHA) și Heart Failure Society of America, trebuie remarcat faptul că majoritatea recomandărilor (altele decât tratamentul hipertensiunii arteriale) se bazează pe opinia consensuală a experților, mai degrabă decât pe datele din studiile clinice definitive.

MODALITĂȚI VIITOARE DE TERAPIE ÎN HFPEF

Modalități noi potențiale de terapie pentru HFPEF, dintre care unele sunt în curs de investigare activă, sunt discutate după cum urmează.

Inhibarea selectivă a fosfodiesterazei de tip 5

Sildenafilul este unul dintre cei mai cunoscuți agenți dintr-o clasă de inhibitori selectivi ai fosfodiesterazei-5, despre care se știe că îmbunătățesc vasodilatația mediată de oxid nitric prin inhibarea degradării guanozin monofosfatului ciclic, un al doilea mesager intracelular cheie. enoximona) măresc nivelurile intracelulare de AMP ciclic și cresc mortalitatea în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă63, sildenafilul este foarte selectiv pentru fosfodiesteraza-5 umană, nu crește nivelurile de AMP ciclic și nu are efecte inotrope. Prin urmare, nu se crede că împărtășește toxicitatea asociată cu inhibarea fosfodiesterazei-3.64

Mai multe observații experimentale sugerează că sildenafilul poate fi benefic în tratamentul pacienților cu HFPEF. În

șoarecii expuși la suprasolicitare susținută de presiune, inhibarea cronică a fosfodiesterazei-5 a dus la atenuarea hipertrofiei cardiace și miocitelor, atenuarea fibrozei interstițiale și îmbunătățirea funcționării cardiace. fosfodiesteraza-5 este suprareglată în inimă ca răspuns la suprasolicitarea presiunii și că efectele inhibării fosfodiesterazei-5 nu sunt mediate de un efect asupra tensiunii arteriale. În plus, inhibarea fosfodiesterazei-5 a fost asociată cu îmbunătățirea vasodilatației mediate de flux la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și o îmbunătățire a rigidității arterelor mari la bărbații hipertensivi.67-68 Efecte benefice asupra vasculaturii pulmonare cu reducerea presiunii pulmonare, precum și

reducerea presiunii pulmonare, precum și reducerea presiunii pulmonare, precum și reducerea în ventricul drept, la pacienții cu hipertrofie pulmonară, au fost demonstrate69. Inhibarea fosfodiesterazei-5 poate restabili reacția renală la peptidele natriuretice în mai multe stări de manipulare anormală a sodiului, inclusiv insuficiența cardiacă.70 Deoarece fosfodiesteraza-5 este reglată în sens pozitiv în stările de boală cardiovasculară, cum ar fi insuficiența cardiacă, rezultând o susceptibilitate mai mare la inhibarea fosfodiesterazei-5 în aceste stări de boală — împreună cu efectele potențiale de hipertrofie arterială asupra potențialului hipertrofie arterială. rigiditate, hipertensiune pulmonară și reacție renală la peptidele natriuretice tocmai rezumate - utilizarea inhibitorilor selectivi ai fosfodiesterazei-5 ca agenți terapeutici este evaluată în tratamentul pacienților cu HFPEF. Ca un pas inițial, studiul privind inhibarea fosfodiesterazei-5 pentru a îmbunătăți starea clinică și capacitatea de exercițiu în insuficiența cardiacă diastolică (RELAX), sponsorizat de National Institutes of Health, înrolează în prezent pacienți cu HFPEF. Pacienții sunt repartizați aleatoriu să primească fie sildenafil, fie placebo timp de 24 de săptămâni pentru a evalua efectul sildenafilului asupra unui număr de rezultate intermediare, inclusiv capacitatea de efort, calitatea vieții, funcția diastolică, masa VS și funcția vasculară periferică (vezi Tabelul 48-2).71

FIGURA 48-5 Considerații de diagnostic la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție conservată (HFPEF). Asteriscul indică faptul că unii pacienți cu disfuncție ventriculară dreaptă au disfuncție ventriculară stângă ca urmare a interacțiunii ventriculare. Asteriscul dublu indică, de exemplu, anemie, tireotoxicoză și fistula arteriovenoasă. AR, regurgitare aortică; IC, insuficienta cardiaca; VS, ventriculul stâng; MR, insuficiență mitrală; SM, stenoză mitrală; RV, ventricul drept; RVMI, infarct miocardic ventricular drept. (Adaptat după Adams KF, Lindenfeld J, Arnold JMO, et al. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail 2006;12:10-38. Copyright 2006, cu permisiunea Heart Failure Society of America.)

Produse finale de glicație avansată

Creșterea VS și rigiditatea arterială, care poate fi implicată în patofiziologia HFPEF, în special la subiecții vârstnici,16'72 este cel puțin parțial contribuită de legăturile încrucișate neenzimatice care se dezvoltă între produsele finale de glicație avansate pe proteine cu viață lungă, cum ar fi colagenul și elastina. Clorura de alagebriu rupe neenzimatic aceste legături și s-a dovedit că îmbunătățește distensibilitatea VS și complianța arterială la animalele de experiment.73 Experiența clinică inițială cu acest agent a arătat, de asemenea, o complianță arterială crescută la subiecții vârstnici cu hipertensiune sistolice. Un studiu inițial deschis a evaluat utilizarea clorurii de alagebriu timp de 16 săptămâni la 23 de pacienți vârstnici cu insuficiență cardiacă stabilă și FEVS mai mare de 50%.75 Clorura de alagebriu a fost asociată cu o reducere a masei VS, îmbunătățirea indicilor Doppler tisulare ai funcției diastolice și îmbunătățirea calității vieții. Cu toate acestea, nu a existat nicio modificare a tensiunii arteriale, a presiunii pulsului, a consumului maxim de oxigen sau a

distensibilitatii aortice. În acest moment, rămâne de văzut dacă beneficiile inițiale modeste observate cu acest agent se vor traduce prin reducerea obiectivelor clinice, cum ar fi spitalizarea pentru insuficiență cardiacă sau îmbunătățirea capacității de efort. Un studiu clinic de fază II, controlat cu placebo, dublu-orb, randomizat, Beginning a Randomized Evaluation of the AGE [advanced glycation end] Product Breaker Alagebrium in Diastolic Heart Failure (BREAK) a fost destinat să evalueze efectul a 6 luni de tratament oral cu clorură de alagebriu versus placebo la 80 de pacienți cu HFPEF; cu toate acestea, a fost oprită din motive administrative.71

Agenți lusitropi

Un alt agent promițător părea a fi MCC-135, un medicament oral care îmbunătățește lusitropia prin creșterea absorbției de calciu de către reticulul sarcoplasmatic și inhibarea modului invers al schimbătorului de sodiu-calciu.76 Un dublu-orb,

CH 48

''Forţa recomandărilor: I indică o recomandare că tratamentul este util sau eficient; IIa indică o recomandare în favoarea ca tratamentul să fie util sau eficient; IIb indică dovezi contradictorii mai mari din mai multe studii randomizate sau meta-analize. tNivelul dovezilor: A indică faptul că datele au fost derivate din mai multe studii clinice randomizate sau meta-analize; B indică faptul că datele au fost derivate dintr-un singur studiu clinic randomizat sau studii nerandomizate; C indică doar opinia consensuală a experților, studii de caz sau standard de îngrijire.

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; ARB, blocant al receptorilor de angiotensină; HFPEF, insuficienta cardiaca cu fractiune de ejectie conservata; NYHA, Asociația Inimii din New York.

Adaptat după Ghidurile Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii pentru diagnosticul și managementul pacienților cu insuficiență cardiacă la adulți, 2009,107 și Ghidurile de practică pentru insuficiența cardiacă a Societății americane de insuficiență cardiacă, 2006.61

Studiul randomizat, controlat cu placebo de fază II, a MCC-135 a fost finalizat în 2003 cu 500 de pacienți care aveau insuficiență cardiacă, dintre care 230 aveau HFPEF.77 Cu toate acestea, rezultatele nu au fost publicate până în prezent, ceea ce sugerează că este posibil să nu fi fost observate efecte benefice.

Tratamentul apneei obstructive de somn

Apneea obstructivă în somn (OSA) a fost detectată la 11% până la 37% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cu disfuncție sistolică.78-80 Într-un studiu mic al HFPEF, tulburările respiratorii în somn au fost raportate la mai mult de 50% dintre pacienții cu HFPEF; majoritatea acestor pacienți au avut apnee obstructivă în somn.81 Pacienții cu HFPEF și

respirație tulbure în somn au avut disfuncție diastolică mai gravă decât pacienții fără respirație tulbure în somn. Spre deosebire de insuficienta cardiaca sistolica, pentru care o serie de studii au aratat o prevalenta crescuta a apneei centrale in somn, HFPEF poate fi asociat mai des cu AOS. Mai multe mecanisme teoretice pot explica modul în care AOS contribuie la dezvoltarea disfuncției diastolice și a insuficienței cardiace.82 Cel mai direct mecanism poate fi prin AOS de lungă durată, care induce disfuncția VS prin creșterea tensiunii arteriale, un factor de risc major pentru dezvoltarea și progresia HFPEF. pacienții hipertensivi cu AOS au tensiune arterială nocturnă mai mare decât cei fără AOS, ei pot prezenta un risc mai mare pe termen lung pentru hipertrofie VS și insuficiență cardiacă. La pacienții cu insuficiență cardiacă, coexistența AOS poate fi asociată și cu o activitate mai mare a nervilor simpatici și o tensiune arterială sistolica mai mare în timpul stării de veghe, în ciuda terapiei antihipertensive mai intense.85

Răspunsurile la citokine, catecolamine, endotelină și alți factori de creștere produși în AOS pot contribui la hipertrofia ventriculară independent de hipertensiune arterială, așa cum sugerează faptul că grosimea peretelui VS s-a dovedit a fi crescută la pacienții normotensivi cu SAOS, în comparație cu subiecții de control normotensivi. În plus, desaturarea nocturnă a oxigenului este un predictor independent al relaxării ventriculare afectate în timpul diastolei.86 Creșterea presiunii intratoracice negative în timpul apneei obstructive poate duce, de asemenea, la creșterea tensiunii și a postsarcinii peretelui VS, ceea ce poate contribui la scăderea volumului stroke și a debitului cardiac în timpul OSA. Expunerea recurentă pe termen lung a inimii la presiunea subatmosferică semnificativ în timpul OSA ar putea promova hipertrofia și disfuncția diastolică, în plus față de efectele pe termen lung ale hipertensiunii arteriale sistemice. Mai mult, o deplasare spre stânga a septului interventricular, care rezultă din supradistenția ventriculului drept în timpul apneei obstructive, poate limita, de asemenea, umplerea VS și, astfel, scădea debitul cardiac. Unele dintre modificările cardiovasculare pot fi reversibile cu un tratament eficient cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii (CPAP).82-87 Cu toate acestea, în acest moment, există puține dovezi disponibile cu privire la beneficiul CPAP la pacienții cu HFPEF. Într-un grup mic de pacienți care au avut AOS, dar nu au avut hipertensiune arterială, diabet sau alți factori care ar putea contribui la disfuncția diastolică, 12 săptămâni de CPAP au atenuat anomaliile funcției diastolice.88 Sunt totuși necesare studii suplimentare pentru a examina beneficiul clinic al CPAP la pacienții cu HFPEF.

Utilizare potențială a dispozitivului în HFPEF

Stimolatoare cardiace

Pacienții cu HFPEF au fost raportați că au incompetență cronotropă ca răspuns la exerciții fizice, iar acest lucru poate contribui la limitarea semnificativă a activității lor fizice. Borlaug și asociații17 au arătat că la un nivel de muncă de nivel scăzut, precum și la volumul de muncă de vârf, pacienții cu HFPEF au avut o creștere mai mică a frecvenței cardiace și a debitului cardiac și mai puțină vasodilatație sistemică decât subiecții de control, în ciuda creșterilor similare ale volumului diastolic, volumului și contractilității. Deși aceste constatări ridică mai întâi întrebări cu privire la înțelepciunea convențională a utilizării p-

blocantelor (care sunt agenți cronotropi negativi) la pacienții cu HFPEF, în special la pacienții vârstnici, ele dezvăluie, de asemenea, o modalitate potențială de tratament a HFPEF. Studiul Restabilirea competenței cronotrope la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție normală (RESET) (vezi Tabelul 48-2) are scopul de a evalua efectul stimularii atriale de răspuns la frecvența asupra capacității de efort și a calității vieții la pacienții cu HFPEF.

Tratamentul hipertensiunii rezistente pe bază de dispozitiv

Un număr de pacienți cu HFPEF au hipertensiune arterială necontrolată care este rezistentă la o combinație de mai mulți agenți antihipertensivi. Importanța baroreceptorilor sinusului carotidian în modularea tonusului autonom și reglarea tensiunii arteriale (mecanismul baroreflex) a fost recunoscută de mult timp. De asemenea, este bine stabilit că baroreflexul arterial atenuează fluctuațiile pe termen scurt ale tensiunii arteriale. Deși au existat unele dezbateri cu privire la rolul său în controlul tensiunii arteriale pe termen lung, rezultatele studiului au sugerat că sistemul baroreflex este important în hipertensiunea cronică și că inhibarea simpatică renală cu o creștere a natriurezei poate fi unul dintre mecanismele prin care baroreflexul participă la controlul pe termen lung al tensiunii arteriale.

Studiile pe animale și pe oameni au demonstrat o scădere sigură și eficientă a tensiunii arteriale cu stimularea electrică cronică a sinusului carotidian. Mecanismul postulat este că activarea baroreceptorilor este interpretată de creier ca o creștere a tensiunii arteriale; ca urmare, tonusul parasimpatic cardiac este activat, iar fluxul simpatic către inimă, rinichi și vascularizația periferică este diminuat.89-95 Cele mai recente studii au fost efectuate cu sistemul Rheos (CVRx, Inc.). Sistemul constă dintr-un generator de impulsuri implantabil, a cărui energie este condusă prin conduce către sinusurile carotide din stânga și din dreapta, rezultând stimularea sinusului carotidian. Utilizarea dispozitivului a fost asociată cu o îmbunătățire semnificativă a tensiunii arteriale susținută timp de 2 până la 3 ani (reducere de ~30/20 mm Hg) împreună cu îmbunătățirea masei VS la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. Nu au fost observate efecte secundare semnificative ale bradicardiei sau hipotensiunii ortostatice.90-97 A fost inițiat un studiu de fază II cu acest sistem pentru a examina siguranța și eficacitatea activării baroreceptorilor asupra masei VS la pacienții cu HFPEF (vezi Tabelul 48-2). hipertensiune arterială.98 O îmbunătățire susținută a tensiunii arteriale la pacienții cu HFPEF și hipertensiune arterială rezistentă se va traduce probabil prin îmbunătățirea rezultatelor cardiovasculare.

Vizează aspirația diastolică

Un alt mecanism patologic vizat este o anomalie propusă a aspirației diastolice precoce a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică. Recul elastic al ventriculului în timpul diastolei precoce contribuie semnificativ la un gradient precoce al presiunii diastolice de la atriul stâng la apexul VS și permite ventriculului stâng să aspire în mod activ sângele din atriul stâng în timpul diastolei precoce, contribuind astfel la umplerea precoce a VS. Un determinant major al aspirației diastolice este energia potențială stocată pe măsură ce miocitele sunt comprimate și elementele elastice din peretele VS sunt

comprimate și răsucite în timpul sistolei. Această energie este eliberată pe măsură ce elementele elastice se retrag în timpul relaxării. Cu disfuncția diastolică (relaxare încetinită și recul elastic redus), această aspirație diastolică este redusă, iar umplerea precoce a VS este probabil afectată.

O serie de dispozitive pasive de asistență diastolică (fabricate de CorAssist Cardiovascular Limited) sunt dezvoltate și studiate.103 Dispozitivul inițial, ImCardia, este atașat de suprafața epimiocardică a ventriculului stâng. Designul se bazează pe principiul restabilirii echilibrului normal al energiei dinamice miocardice prin transferul de energie de la sistola conservată la diastola nefuncțională într-un ventricul rigid. Energia potențială produsă de ventriculul stâng în timpul sistolei este stocată în dispozitiv - în esență, fiind încărcată ca un arc - și este eliberată în timpul diastolei, oferind o forță de recul pentru a readuce miocardul la lungimea sa de repaus. Studiile inițiale de fezabilitate și de demonstrare a conceptului au fost efectuate la animale, iar studiile inițiale mici sunt în curs de desfășurare cu subiecți umani.104,105 O generație mai nouă a dispozitivului care este implantat în cavitatea ventriculară interioară este, de asemenea, testată. Dispozitivul nu a fost încă testat în studii clinice mai mari la pacienții cu HFPEF.

CONCLUZII

Prevalența ridicată a HFPEF cu morbiditatea și mortalitatea substanțială asociată a fost recunoscută și, ca urmare, a fost inițiată o căutare a unei terapii eficiente pentru această afecțiune. Spre deosebire de insuficiența cardiacă sistolică, în care s-a dovedit că blocanții RAAS au efecte benefice asupra mortalității și morbidității (vezi capitolul 45), niciunul dintre studiile clinice de până acum cu inhibitori ai ECA sau BRA nu a demonstrat un beneficiu definitiv în rezultatele clinice la pacienții cu HFPEF. O serie de terapii noi care sunt în prezent testate pentru HFPEF vizează mecanisme fiziopatologice alternative. În prezent, terapia recomandată vizează ameliorarea simptomelor, controlul hipertensiunii arteriale și gestionarea altor afecțiuni comorbide contributive. Deși blocanții RAAS și p-blocantele nu sunt în prezent recomandate în mod specific pentru tratamentul HFPEF, utilizarea lor în tratamentul altor afecțiuni care coexistă frecvent la pacienții afectați rămâne importantă. Cercetătorii ar putea avea nevoie să reconsidere obiectivele tradiționale, cum ar fi mortalitatea, pentru evaluarea eficacității terapiilor la pacienții cu HFPEF, o populație cu multe afecțiuni comorbide și multe riscuri concurente de mortalitate. Cercetătorii trebuie, de asemenea, să ia în considerare dacă spitalizarea și capacitatea de exercițiu sunt obiective mai semnificative în această populație de pacienți. În plus, din cauza eterogenității pacienților cu HFPEF, poate fi dificil să se demonstreze că un anumit agent terapeutic este eficient la toți pacienții; prin urmare, este posibil să fie necesară studierea intervențiilor relevante în subgrupuri mai omogene de pacienți.

REFERINȚE

Hogg, K., Swedberg, K. și McMurray, J. (2004). Insuficiență cardiacă cu funcție sistolică a ventriculului stâng conservată: epidemiologie, caracteristici clinice și prognostic. J Am Coll Cardiol, 43, 317-327.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1999). Insuficiența cardiacă congestivă la subiecții cu fracție de ejecție a ventriculului stâng normală versus redusă: prevalență și mortalitate într-o cohortă bazată pe populație. J Am Coll Cardiol, 33, 1948-1955.

Kitzman, DW, Gardin, JM, Gottdiener, JS, et al. (2001). Importanța insuficienței cardiace cu funcție sistolică păstrată la pacienții cu vârsta >=05 ani. Am J Cardiol, 87, 413-419.

Cleland, JG, Swedberg, K., Follath, F., et al. (2003). Programul de sondaj EuroHeart Failure — un sondaj privind calitatea îngrijirii în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă din Europa. Partea 1: caracteristicile pacientului și diagnostic. Eur Heart J, 24, 442-403.

Fonarow, GC (2003). Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE): oportunități de îmbunătățire a îngrijirii pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă acută decompensată. Rev Cardiovasc Med, 4 (Suppl. 7), S21-S30.

0. Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2000). Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Cohen-Solal, A., Desnos, M., Delahaye, F., et al. (2000). Un studiu național al insuficienței cardiace în spitalele franceze. Grupul de lucru pentru miocardiopatie și insuficiență cardiacă al Societății Franceze de Cardiologie, Colegiul Național al Cardiologilor din Spitalul General și Societatea Franceză de Geriatrie. Eur Heart J, 21, 703-709.

Petrie, MC, Dawson, NF, Murdoch, DR, et al. (1999). Eșecul inimii femeilor. Circulation, 99, 2334-2341.

Zile, MR (2003). Insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată: aceasta este insuficiență cardiacă diastolică? J Am Coll Cardiol, 41, 1519-1522.

Smith, GL, Masoudi, FA, Vaccarino, V., și colab. (2003). Rezultate la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție conservată. Mortalitatea, readmisia și declinul funcțional. J Am Coll Cardiol, 41, 1510-1518.

Bhatia, RS, Tu, JV, Lee, DS, et al. (2006). Rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată într-un studiu bazat pe populație. N Engl J Med, 355, 260-269.

Little, WC și Brucks, S. (2005). Terapia pentru insuficiența cardiacă diastolică. Prog Cardiovasc Dis, 47, 380-388.

Zile, MR, Baicu, CF, & Gaasch, WH (2004). Insuficiență cardiacă diastolică - anomalii în relaxarea activă și rigiditatea pasivă a ventriculului stâng. N Engl J Med, 350, 19531959.

Zile, MR, Gaasch, WH, Carroll, JD și colab. (2001). Insuficiență cardiacă cu o fracție de ejecție normală: este necesară măsurarea funcției diastolice pentru a face diagnosticul de insuficiență cardiacă diastolică? Circulation, 104, 779-782.

Zile, MR și Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă diastolică: partea a II-a: mecanisme cauzale și tratament. Circulație, 105, 1503-1508.

Kawaguchi, M., Hay, I., Fetics, B., și colab. (2003). Rigidizarea ventriculară sistolică și arterială combinată la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată: implicații pentru limitările rezervelor sistolice și diastolice. Circulation, 107, 714-720.

Borlaug, BA, Melenovsky, V., Russell, SD și colab. (2006). Rezervele cronotrope și vasodilatatoare afectate limitează capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție păstrată. Circulation, 114, 2138-2147.

Maurer, MS, King, DL, El Khoury, RL și colab. (2005). Insuficiență cardiacă stângă cu o fracțiune de ejecție normală: identificarea diferitelor mecanisme fiziopatologice. J Card Fail, 11, 177-187.

Redfield, MM (2007). Insuficiență cardiacă cu fracție de ejecție normală. În P. Libby, RO Bonow și DL Mann (eds.). Boala de inimă a lui Braunwald: un manual de medicină cardiovasculară (ed. a 8-a). Philadelphia: Elsevier, capitolul 26.

Little, WC, Badke, FR și O'Rourke, RA (1984). Efectul presiunii ventriculare drepte asupra relației dintre presiunea ventriculară stângă și volumul final-diastolice înainte și după suprasolicitarea cronică a presiunii ventriculare drepte la câini fără pericardie. Circ Res, 54, 719-730.

Dauterman, K., Pak, PH, Maughan, WL, et al. (1995). Contribuția forțelor externe la presiunea diastolică a ventriculului stâng: implicații pentru utilizarea clinică a legii Starling. Ann Intern Med, 122, 737-742.

Ofițerii și coordonatorii ALLHAT pentru Grupul de cercetare colaborativă ALLHAT. (2002). Rezultate majore la pacienții hipertensivi cu risc înalt randomizați la inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei sau blocant al canalelor de calciu față de diuretic: Tratamentul antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). JAMA, 288, 2981-2997.

Kostis, JB, Davis, BR, Cutler, J., și colab. (1997). Prevenirea insuficienței cardiace prin tratament medicamentos antihipertensivi la persoanele în vârstă cu hipertensiune arterială sistolica izolată. JAMA, 278, 212-216.

Mohan, P., Brutsaert, DL, Paulus, WJ, et al. (1996). Răspunsul contractil miocardic la oxid nitric și cGMP. Circulation, 93, 1223-1229.

Matter, CM, Mandinov, L., Kaufmann, PA, et al. (1999). Efectul donatorilor de NO asupra funcției diastolice VS la pacienții cu hipertrofie severă de supraîncărcare a presiunii. Circulation, 99, 2396-2401.

Hoit, BD și Walsh, RA (1994). Disfuncția diastolică în bolile de inimă hipertensive. În WH Gaasch și MM LeWinter (eds.). Disfuncția diastolică a ventriculului stâng și insuficiența cardiacă Philadelphia: Lea & Febiger, pp 354-372.

Leite-Moreira, AF, & Correia-Pinto, J. (2001). Sarcina ca factor determinant acut al relației presiunea diastolică-volum. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280, H51-H59.

Hundley, WG, Kitzman, DW, Morgan, TM, și colab. (2001). Modificările dependente de ciclul cardiac în zona aortică și distensibilitatea sunt reduse la pacienții în vârstă cu insuficiență cardiacă diastolică izolată și se corelează cu intoleranța la efort. J Am Coll Cardiol, 38, 796-802.

Little, WC, Ohno, M., Kitzman, DW, și colab. (1995). Determinarea rigidității camerei ventriculare stângi din momentul decelerării umplerii precoce a ventriculului stâng. Tiraj, 92, 1933-1939.

Devereux, RB, Palmieri, V., Sharpe, N., et al. (2001). Efectele inhibării enzimei de conversie a angiotensinei o dată pe zi și regimurilor de tratament antihipertensiv bazate pe blocarea canalelor de calciu asupra hipertrofiei ventriculare stângi și umplerii diastolice a hipertensiunii arteriale: studiul prospectiv randomizat cu enalapril care evaluează regresia măririi ventriculare (PRESERVE). Circulation, 104, 1248-1254.

Terpstra, WF, May, JF, Smit, AJ, et al. (2001). Efectele pe termen lung ale amlodipinei și lisinoprilului asupra masei ventriculare stângi și funcției diastolice la pacienții hipertensivi vârstnici, netratați anterior: studiul ELVERA. JHypertens, 19, 303-309.

Solomon, SD, Janardhanan, R., Verma, A., și colab. (2007). Efectul blocării receptorilor de angiotensină și al medicamentelor antihipertensive asupra funcției diastolice la pacienții cu hipertensiune arterială și disfuncție diastolică: un studiu randomizat. Lancet, 369, 2079-2087.

Dahlof, B., Devereux, RB, Kjeldsen, SE, et al. (2002). Morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară în studiul de intervenție cu Losartan pentru reducerea punctului final în hipertensiune arterială (LIFE): un studiu randomizat împotriva atenololului. Lancet, 359, 995-1003.

Moser, M., & Hebert, PR (1996). Prevenirea progresiei bolii, a hipertrofiei ventriculare stângi și a insuficienței cardiace congestive în studiile de tratament al hipertensiunii arteriale. J Am Coll Cardiol, 27, 1214-1218.

Beckett, NS, Peters, R., Fletcher, AE, și colab. (2008). Tratamentul hipertensiunii arteriale la pacienții cu vârsta de 80 de ani sau peste. N Engl J Med, 358, 1887-1898.

Setaro, JF, Zaret, BL, Schulman, DS, et al. (1990). Utilitatea verapamilului pentru insuficiența cardiacă congestivă asociată cu umplerea diastolică anormală a ventriculului stâng și performanța sistolica normală a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 66, 981-986.

Hung, MJ, Cherng, WJ, Kuo, LT și colab. (2002). Efectul verapamilului la pacienții vârstnici cu disfuncție diastolică a ventriculului stâng ca cauză a insuficienței cardiace congestive. Int J Clin Pract, 56, 57-62.

Aronow, WS, Ahn, C. și Kronzon, I. (1997). Efectul propranololului versus lipsa de propranolol asupra mortalității totale plus infarct miocardic nonfatal la pacienții în vârstă cu infarct miocardic anterior, insuficiență cardiacă congestivă și fracțiune de ejecție a ventriculului stâng > sau = 40% tratați cu diuretice plus inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Am J Cardiol, 80, 207-209.

Aronow, WS, & Kronzon, I. (1993). Efectul enalaprilului asupra insuficienței cardiace congestive tratate cu diuretice la pacienții vârstnici cu infarct miocardic anterior și fracție normală de ejecție a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 71, 602-604.

Bergstrom, A., Andersson, B., Edner, M., et al. (2004). Efectul carvedilolului asupra funcției diastolice la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică și funcție sistolice păstrată. Rezultatele studiului suedez Doppler-Echocardiographic (SWEDIC). Eur J Heart Fail, 6, 453-461.

Kuroedov, A., Cosentino, F. și Luscher, TF (2004). Mecanisme farmacologice ale proprietăților clinic favorabile ale unui antagonist selectiv %-adrenoceptor, nebivolol. Cardiovasc Drug Rev, 22, 155-168.

Flather, MD, Shibata, MC, Coats, AJ și colab. (2005). Studiu randomizat pentru a determina efectul nebivololului asupra mortalității și internării în spitale cardiovasculare la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă (SENIORS). Eur Heart J, 26, 215-225.

Yamamoto, K., Masuyama, T., Sakata, Y., et al. (2000). Rolul sistemelor renină-angiotensină și endotelină în dezvoltarea insuficienței cardiace diastolice la inimile hipertensive. Cardiovasc Res, 47, 274-283.

Martos, R., Baugh, J., Ledwidge, M., et al. (2007). Insuficiență cardiacă diastolică: dovezi ale creșterii turnover-ului miocardic de colagen legate de disfuncția diastolică. Circulation, 115, 888-895.

Cheng, CP, Suzuki, M., Ohte, N., et al. (1996). Răspunsul ventricular și al miocitelor alterat la angiotensina II în insuficiența cardiacă indusă de stimulare. Circ Res, 78, 880-892.

Cheng, CP, Ukai, T., Onishi, K., et al. (2001). Rolul ANG II și al endotelinei-1 în disfuncția diastolică indusă de efort în insuficiența cardiacă. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 280, H1853-H1860.

Yusuf, S., Sleight, P., Pogue, J., et al. (2000). Efectele unui inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei, ramipril, asupra evenimentelor cardiovasculare la pacienții cu risc crescut. Investigatorii studiului de evaluare a prevenirii efectelor cardiace. N Engl J Med, 342, 145-153.

Dagenais, GR, Pogue, J., Fox, K., și colab. (2006). Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei în boala vasculară stabilă fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng sau insuficiență cardiacă: o analiză combinată a trei studii. Lancet, 368, 581-588.

Yusuf, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., și colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

Cleland, JGF, Tendera, M., Adamus, J., et al. (2006). Studiul Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur Heart J, 27, 2338-2345.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ și colab. (2008). Irbesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

Yip, GW, Wang, M., Wang, T., și colab. (2008). Hong Kong Diastolic Heart Failure Study: un studiu randomizat de control cu diuretice, irbesartan și ramipril privind calitatea vieții, capacitatea de efort, funcția globală și regională a ventriculului stâng în insuficiența cardiacă cu o fracție de ejecție normală. Heart, 94, 573-580.

Voors, AA și de Jong, RM (2008). Tratamentul insuficientei cardiace diastolice. Heart, 94, 971-972.

Massie, BM, & Abdalla, I. (1998). Insuficiența cardiacă la pacienții cu funcție sistolică a ventriculului stâng conservată: au rol glicozidele digitale? Prog Cardiovasc Dis, 40, 357-369.

Ferguson, DW (1992). Digitale și anomalii neurohormonale în insuficiența cardiacă și implicații pentru terapie. Am J Cardiol, 69, 24G-32G.

Efectul digoxinei asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă. (1997). Grupul de Investigare Digitalis. N Engl J Med, 336, 525-533.

Ahmed, A., Rich, MW, Fleg, JL, și colab. (2006). Efectele digoxinei asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă diastolică: Trialul Grupului de Investigații Digitale auxiliare. Circulation, 114, 397-403.

Yamamoto, K., Masuyama, T., Sakata, Y., et al. (2002). Prevenirea insuficienței cardiace diastolice de către antagonist al receptorului de endotelină de tip A prin inhibarea remodelării structurale ventriculare la inima hipertensivă. J Hypertens, 20, 753-761.

Givertz, MM, Colucci, WS, LeJemtel, TH, et al. (2000). Blocarea acută a receptorului endotelinei A determină vasodilatație pulmonară selectivă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 101, 2922-2927.

Zile, MR, Barst, RJ, Bourge, R., și colab. (2009). Un studiu de fază 2, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea sitaxsentanului de sodiu pentru a îmbunătăți toleranța afectată la efort la subiecții cu insuficiență cardiacă diastolică. J Card Fail, 15 (Supliment 6S), S63.

Adams, KF, Lindenfeld, J., Arnold, JMO, et al. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail, 12, 10-38.

Semigran, MJ (2005). Inhibarea fosfodiesterazei de tip 5: focalizarea se deplasează către inimă. Circulation, 112, 2589-2591.

Nony, P., Boissel, JP, Lievre, M., et al. (1994). Evaluarea efectului inhibitorilor de fosfodiesteraza asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. O meta-analiză. Eur J Clin Pharmacol, 46, 191-196.

Cheitlin, MD, Hutter, AM, Jr., Brindis, RG, et al. (1999). Document de consens al experților ACC/AHA. Utilizarea sildenafilului (Viagra) la pacienții cu boli cardiovasculare. Colegiul American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii. J Am Coll Cardiol, 33, 273-282.

Takimoto, E., Champion, HC, Li, M., et al. (2005). Inhibarea cronică a fosfodiesterazei GMP ciclice 5A previne și inversează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 11, 214-222.

Nagayama, T., Hsu, S., Zhang, M., și colab. (2009). Sildenafil oprește remodelarea progresivă a camerei, celulare și moleculare și îmbunătățește manipularea calciului și funcționarea în inimile cu hipertrofie avansată preexistentă cauzată de suprasolicitarea presiunii. J Am Coll Cardiol, 53, 207-215.

Katz, SD, Balidemaj, K., Homma, S., et al. (2000). Inhibarea acută a fosfodiesterazei de tip 5 cu sildenafil mărește vasodilatația mediată de flux la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 36, 845-851.

Mahmud, A., Hennessy, M. și Feely, J. (2001). Efectul sildenafilului asupra tensiunii arteriale și a reflectării undelor arteriale la bărbații hipertensivi tratați. J Hum Hypertens, 15, 707-713.

Ghofrani, HA, Osterloh, IH și Grimminger, F. (2006). Sildenafil: de la angină la disfuncție erectilă la hipertensiune pulmonară și nu numai. Nat Rev Drug Discov, 5, 689-702.

Chen, HH, Huntley, BK, Schirger, JA, et al. (2006). Maximizarea sistemului renal ciclic 3'-5'-guanozin monofosfat cu inhibarea fosfodiesterazei de tip V și peptida natriuretică exogenă: o nouă strategie de îmbunătățire a funcției renale în insuficiența cardiacă evidentă experimentală. J Am Soc Nephrol, 17, 2742-2747.

Centrul MD Anderson de la Universitatea din Texas. Studii clinice la MD Anderson Cancer Center (pagina web): www.clinicaltrials.org. Accesat 28 februarie 2010.

Zile, MR și Brutsaert, DL (2002). Noi concepte în disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă diastolică: partea I: diagnostic, prognostic și măsurători ale funcției diastolice. Circulation, 105, 1387-1393.

Vaitkevicius, PV, Lane, M., Spurgeon, H., et al. (2001). Un întrerupător de legături încrucișate are efecte susținute asupra proprietăților arteriale și ventriculare la maimuțele rhesus mai în vârstă. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 1171-1175.

Kass, DA, Shapiro, EP, Kawaguchi, M., et al. (2001). Compatibilitate arterială îmbunătățită printr-un nou întrerupător avansat de reticulare a produsului final de glicație. Circulation, 104, 1464-1470.

Little, WC, Zile, MR, Kitzman, DW și colab. (2005). Efectul clorurii de alagebriu (ALT-711), un nou întrerupător de reticulare a glucozei, în tratamentul pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă diastolică. J Card Fail, 11, 191-195.

Satoh, N., Sato, T., Shimada, M., et al. (2001). Efectul lusitrop al MCC-135 este asociat cu îmbunătățirea funcției reticulului sarcoplasmatic în mușchii ventriculari ai șobolanilor cu cardiomiopatie diabetică. J Pharmacol Exp Ther, 298, 1161-1166.

Zile, M., Gaasch, W., Little, W., și colab. (2004). Un studiu de fază II, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, comparativ cu doza, al eficacității, tolerabilității și siguranței MCC-135 la subiecții cu insuficiență cardiacă cronică, clasa NYHA II/III (studiu MCC-135-GO1): justificare și design. J Card Fail, 10, 193-199.

Sin, DD, Fitzgerald, F., Parker, JD, et al. (1999). Factori de risc pentru apneea de somn centrală și obstructivă la 450 de bărbați și femei cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Respir Crit Care Med, 160, 1101-1106.

Javaheri, S., Parker, TJ, Liming, JD, et al. (1998). Apneea în somn la 81 de bărbați ambulatori cu insuficiență cardiacă stabilă: tipuri și prevalențe, consecințe și prezentări ale acestora. Circulation, 97, 2154-2159.

Lanfranchi, PA, Somers, VK, Braghiroli, A., et al. (2003). Apneea centrală în somn în disfuncția ventriculară stângă: prevalență și implicații pentru riscul aritmic. Circulation, 107, 727-732.

Chan, J., Sanderson, J., Chan, W., și colab. (1997). Prevalența respirației tulburări de somn în insuficiența cardiacă diastolică. Cufăr, 111, 1488-1493.

Somers, VK, White, DP, Amin, R., și colab. (2008). Apneea în somn și bolile cardiovasculare: o declarație științifică a Asociației Americane a Inimii/Fundației Americane de Cardiologie de la Consiliul Asociației Americane de Inimă pentru Cercetarea presiunii arteriale ridicate, Comitetul de educație profesională, Consiliul pentru cardiologie clinică, Consiliul pentru accident vascular cerebral și Consiliul pentru îngrijirea cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 52, 686-717.

Levy, D., Larson, MG, Vasan, RS, et al. (1996). Progresia de la hipertensiune arterială la insuficiență cardiacă congestivă. JAMA, 275, 1557-1562.

Verdecchia, P., Schillaci, G., Guerrieri, M., et al. (1990). Modificări circadiene ale tensiunii arteriale și hipertrofie ventriculară stângă în hipertensiunea esențială. Circulation, 81, 528-536.

Spaak, J., Egri, ZJ, Kubo, T., şi colab. (2005). Activitatea nervilor simpatici musculari în timpul stării de veghe la pacienții cu insuficiență cardiacă cu și fără apnee în somn. Hipertensiune arterială, 46, 1327-1332.

Fung, JW, Li, TS, Choy, DK și colab. (2002). Apneea obstructivă severă în somn este asociată cu disfuncția diastolică a ventriculului stâng. Cufăr, 121, 422-429.

Shivalkar, B., Van De Heyning, C., Kerremans, M., et al. (2006). Sindromul de apnee obstructivă în somn: mai multe informații despre alterările cardiace structurale și funcționale și efectele tratamentului cu presiune pozitivă continuă a căilor respiratorii. J Am Coll Cardiol, 47, 1433-1439.

Arias, MA, Garcia-Rio, F., Alonso-Fernandez, A., et al. (2005). Sindromul de apnee obstructivă în somn afectează funcția diastolică a ventriculului stâng: efectele presiunii nazale continue pozitive în căile respiratorii la bărbați. Circulation, 112, 375-383.

Lohmeier, TE, Lohmeier, JR, Haque, A., et al. (2000). Baroreflexele previn retenția de sodiu indusă neuronal în hipertensiunea cu angiotensină. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 279, R1437-R1448.

Lohmeier, TE, Lohmeier, JR, Warren, S., și colab. (2002). Activarea susținută a căii baroreceptoare centrale în hipertensiunea angiotensinei. Hipertensiune arterială, 39, 550-556.

Lohmeier, TE, Dwyer, TM, Irwin, ED, et al. (2007). Activarea prelungită a baroreflexului elimină hipertensiunea indusă de obezitate. Hipertensiune arterială, 49, 1307-1314.

Lohmeier, TE, Warren, S. și Cunningham, JT (2003). Activarea susținută a căii baroreceptoare centrale în hipertensiunea obezității. Hipertensiune arterială, 42, 96-102.

Lohmeier, TE (2001). Sistemul nervos simpatic și reglarea presiunii arteriale pe termen lung. Am J Hypertens, 14, 147S-154S.

Sica, DA, & Lohmeier, TE (2006). Activarea baroreflexă pentru tratamentul hipertensiunii arteriale: principii și practică. Expert Rev Med Devices, 3, 595-601.

Filippone, JD și Bisognano, JD (2007). Stimularea baroreflexă în tratamentul hipertensiunii arteriale. Curr Opin Nephrol Hypertens, 16, 403-408.

Bisognano, JD, de Leeuw, P., Bach, DS, et al. (2008). Structura și funcția cardiacă îmbunătățită în insuficiența cardiacă în stadiu incipient cu tratament cronic folosind un dispozitiv implantabil: rezultate din studiile europene și din Statele Unite ale sistemului Rheos. J Card Fail, 14(6S), S48.

Scheffers, I., Schmidli, J., Kroon, AA, şi colab. (2009). Reducerea susținută a tensiunii arteriale prin terapia hipertensiunii baroreflex cu un sistem implantat cronic: date de 2 ani din studiul Rheos DEBuT-HT la pacienții cu hipertensiune arterială rezistentă. J Hypertens, 26 (Suppl 1), S19.

Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., şi colab. (2009). Denervarea simpatică renală pe bază de cateter pentru hipertensiune arterială rezistentă: un studiu de cohortă multicentric privind siguranța și dovada principiului. Lancet, 373, 1275-1281.

Bell, SP, Nyland, L., Tischler, MD, și colab. (2000). Modificări ale factorilor determinanți ai sucției diastolice în timpul tahicardiei de stimulare. Circ Res, 87, 235-240.

Cheng, CP, Freeman, GL, Santamore, WP și colab. (1990). Efectul condițiilor de încărcare, a stării contractile și a frecvenței cardiace asupra umplerii diastolice a ventriculului stâng la câinii conștienți. Circ Res, 66, 814-823.

Firstenberg, MS, Smedira, NG, Greenberg, NL, și colab. (2001). Relația dintre gradienții precoce de presiune intraventriculară diastolică, un indice de recul elastic și îmbunătățirea funcției sistolice și diastolice. Circulation, 104(12, Suppl. 1), I-330-I-335.

Little, WC (2005). Disfuncția diastolică dincolo de distensibilitate: efecte adverse ale dilatației ventriculare. Circulation, 112, 2888-2890.

Feld, Y., Dubi, S., Reisner, Y., et al. (2006). Strategii viitoare pentru tratamentul insuficienței cardiace diastolice. Acute Card Care, 8, 13-20.

Little, WC, Schwammenthal, E., Dubi, S., și colab. (2007). Siguranța unei noi abordări bazate pe dispozitiv pentru tratarea insuficienței cardiace diastolice. J Card Fail, 13 (Supliment 6), S120.

Elami, A., Sherman, A., Lak, L., et al. (2008). Evaluarea eficacității unei noi abordări bazate pe dispozitiv pentru tratarea insuficienței cardiace diastolice. J Card Fail, 14 (Supliment. 6S), 46.

Hori, M., Kitabatake, A., Tsutsui, H., şi colab. (2005). Motivația și proiectarea unui studiu randomizat pentru a evalua efectele beta-blocantelor în insuficiența cardiacă diastolică; Studiu japonez privind insuficiența cardiacă diastolică (J-DHF). J Card Fail, 11, 542-547.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare focalizată din 2009 încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân. Tiraj, 119, e391-e479.

CAPITOLUL 49

Insuficiență cardiacă la populații speciale

Mathew Maurer, Eileen M. Hsich, Ileana L. Pina și Anne L. Taylor

Variabilele populației de rasă sau etnie, sex și vârstă influențează semnificativ expresia insuficienței cardiace. Prevalența, incidența, profilul de risc, cauzele și rezultatele insuficienței cardiace sunt toate afectate de aceste variabile. Registrele, studiile de cohortă longitudinale și bazele de date administrative sunt surse din ce în ce mai importante de informații despre efectele acestor variabile. Diferențele potențiale de răspuns la terapii în aceste grupuri, în schimb, nu sunt bine caracterizate din cauza reprezentării slabe în studiile clinice randomizate. Astfel, recomandările terapeutice nu sunt, cu rare excepții, specifice acestor categorii, iar terapiile sunt aplicate universal.

RASĂ SAU ETNICĂ ȘI INSUFICIENTĂ CARDIACA

Luând în considerare efectele rasei sau ale etniei asupra insuficienței cardiace, este important să țineți cont de câteva concepte cheie. Rasa, etnia și descendența geografică pot include unele grupări de caracteristici genetice comune, dar includ, de asemenea, factori sociali, de mediu și de stil de viață care pot avea un efect uriaș asupra sănătății cardiovasculare.1 În unele cazuri, etnia este determinată doar de o limbă comună (de exemplu, spaniola), în care originea populației variază semnificativ în cadrul grupului (de exemplu, descendenții afro-caraibieni și hispanicii din America Centrală, din America de Nord și din America Centrală). hispanici și descendență europeană pentru hispanicii din Argentina). Populațiile asiatice sunt la fel de diverse, iar starea de sănătate a populațiilor hispanice și asiatice poate varia în funcție de momentul imigrației și amestecul rasial. Astfel, deși modelele bolilor în cadrul grupurilor de populație rasială/etnică ar trebui investigate, acestea nu sunt variabile simple.1 Au fost colectate mai multe date privind comparațiile insuficienței cardiace la populațiile afro-americane și albe decât pentru alte grupuri rasiale sau etnice. Studiile de cohortă și bazele de date includ o gamă mai largă de subiecți în funcție de rasă și etnie, dar subgrupurile etnice sunt rareori incluse sau analizate chiar și post-hoc în studiile clinice randomizate și, prin urmare, datele specifice tratamentului sunt în mare parte absente. Astfel, înțelegerea adevăratului rol pe care rasa și etnia îl joacă în insuficiența cardiacă necesită un studiu mai amplu și o mai bună includere în studiile clinice.

Caracteristici clinice în funcție de rasă sau etnie

Factorii majori de risc pentru insuficiența cardiacă sunt enumerați în Tabelul 49-1,2, iar prevalența insuficienței cardiace în funcție de sex și rasă sau etnie este enumerată în Tabelul 49-2.2 Ratele anuale ale evenimentelor noi de insuficiență cardiacă la 1000 de persoane pe grupe de vârstă sunt enumerate în Tabelul 49-3 (vezi și Capitolul 22).

Insuficiența cardiacă apare la vârste mai fragede la populațiile afro-americane decât la populațiile albe3-4 și este asociată mai frecvent cu hipertensiunea arterială și diabetul decât

cu boala cardiacă ischemică.5-8 Pacienții afro-americani au fost, de asemenea, observați că au o boală mai avansată la prima evaluare, niveluri mai scăzute de norepinefrină și o tendință către o activitate mai scăzută a reninei plasmatice decât alte grupuri rasiale de pacienți cu insuficiență cardiacă mai mare decât alte grupuri rasiale de insuficiență cardiacă. și boli renale; ratele cardiomiopatiei ischemice sunt intermediare între populațiile albe non-hispanice și populațiile afro-americane.10

TABEL 49—1 I Factori de risc pentru insuficiența cardiacă, în funcție de sex și de rasă sau etnie

NHANES, Sondaj Național de Sănătate și Nutriție -

Adaptat după Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2009: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Tiraj 2009;119(3):e21-e181.

Diferențele rasiale în răspunsul la tratamentul medicamentos pentru insuficiența cardiacă

Eficacitatea tratamentelor farmacologice în subgrupurile rasiale sau etnice este controversată, în parte, deoarece au existat puține studii clinice randomizate pentru tratamentul insuficienței cardiace care au prespecificat o analiză de subgrup a rezultatelor în funcție de rasă sau etnie și au inclus, de asemenea, un număr suficient de subiecți pentru o analiză statistică semnificativă. Cu toate acestea, concluziile analizelor retrospective sugerează că pot exista diferențe între populațiile afro-americane și albe ca răspuns la o anumită farmacoterapie pentru insuficiența cardiacă, dar există puține date pentru populațiile hispanice și asiatice în comparații ale rezultatelor tratamentelor specifice.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei

Datele reunite din studiile de prevenire și tratament ale Studiilor privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD)22 au arătat că terapia cu enalapril a fost asociată cu o reducere semnificativă a riscului de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în rândul pacienților albi, dar nu și în rândul pacienților afro-americani (vezi capitolul 45). Pacienții afro-americani desemnați aleatoriu pentru a primi enalapril au avut cu 7,9 mai multe spitalizări la 100 de persoane pe an de urmărire decât pacienții albi comparați.23 Analiza bazei de date din studiul de prevenire și tratament SOLVD nu a evidențiat nicio diferență semnificativă în riscul de deces asociat cu tratamentul cu enalapril în Africa.

Pacienții americani și pacienți albi potriviți22, deși pacienții afro-americani au avut în general rate mai mari de mortalitate de orice cauză și rate mai mari de mortalitate prin insuficiența pompei.22 La pacienții albi tratați cu enalapril, s-au observat reduceri semnificative atât ale tensiunii arteriale sistolice (5 ± 17,1 mm Hg) cât și ale tensiunii arteriale diastolice (3,6 ± 10,6 mm Hg) la subiecții afro-americani, dar nu s-a observat o scădere similară a tensiunii arteriale. Cu toate acestea, atât în SOLVD

Studiile de prevenire și tratament, subiecții afro-americani au fost expuși unui risc mai mare de mortalitate de orice cauză, deces din cauza insuficienței pompei și accident vascular cerebral sau embolie pulmonară, în ciuda faptului că atât subiecții afro-americani, cât și subiecții albi au primit tratament standardizat.23 O analiză post-hoc a rezultatelor de prevenire SOLVD numai24 a demonstrat că enalaprilul a întârziat progresia disfuncției VS asimptomatice.

TABELUL 49—3 Ratele anuale ale noilor evenimente de insuficiență cardiacă, în funcție de vârstă, sex și rasă (la 1000 de persoane)

Negru

De la Rosamond W, Flegal K, Furie K, et al. Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2008: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Tiraj 2008;117(4):e25-e146.

la insuficiența cardiacă simptomatică atât la subiecții afro-americani, cât și la subiecții albi. Cu toate acestea, în ciuda faptului că enalapril a produs reduceri relative comparabile ale riscului de apariție a insuficienței cardiace simptomatice, diferențele în magnitudinea inițială a riscului au fost astfel încât subiecții afro-americani desemnați aleatoriu să primească enalapril au rămas cu un risc mai mare de progresie spre insuficiență cardiacă clinică decât subiecții albi desemnați aleatoriu pentru a primi placebo. Diferențele dintre subiecții afro-americani și cei albi în ceea ce privește riscul de progresie a disfuncției asimptomatice ale VS au rămas după ajustări pentru potențialele factori de confuzie, inclusiv fracția de ejecție, clasa New York Heart Association (NYHA), nivelul de sodiu seric și originea disfuncției VS (Figura 49-3).24

Fl-Blockers (vezi capitolul 46)

Câteva studii mari multicentrice au dovedit efectele benefice ale p-blocantelor în insuficiența cardiacă25; totuși, toate au inclus doar un număr mic de subiecți afro-americani, iar analizele după etnie au fost post-hoc.26-28 Cu toate acestea, aceste analize post-hoc au evidențiat o tendință ca carvedilolul și metoprololul să aibă un efect benefic la pacienții afro-americani. Prin urmare, în ciuda numărului mic de subiecți afro-americani din studii și a eșecului raporturilor de risc de a atinge semnificația statistică, acești p-blocante sunt recomandați pentru toți pacienții fără distincție de rasă.

În Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST), singurul studiu prospectiv stratificat în funcție de rasă (afro-american sau alb), p-blocantul bucindolol a redus semnificativ riscul de deces sau spitalizare în rândul pacienților albi, dar a fost asociat cu o creștere nesemnificativă a riscului de evenimente clinice grave la pacienții afro-americani29 (Figura 49-4). Prin urmare, beneficiile la pacienții afro-americani pot fi specifice unor p-blocante, dar nu și altora.

Dinitrat de izosorbid Plus Hidralazina

Analizele retrospective ale primului și celui de-al doilea studiu de insuficiență cardiacă cu vasodilatator (V-HeFT I și II)30-31 (în care 28% până la 30% dintre subiecți au fost afro-americani) au sugerat diferențe rasiale între subiecții afro-americani și albi ca răspuns la tratament. observat la subiecții afro-americani, dar nu și la pacienții albi tratați cu dinitrat de izosorbid plus hidralazină. În comparațiile V-HeFT II ale enalaprilului

și combinația dinitrat de izosorbid plus hidralazină, un avantaj de supraviețuire al enalaprilului a fost observat numai la pacienții albi; nu s-a observat niciun avantaj de supraviețuire al enalaprilului față de dinitratul de izosorbid plus hidralazină la pacienții afro-americani. Deși acestea au fost analize retrospective ale unui număr mic de subiecți și interacțiunea dintre rasă și tratament nu a fost semnificativă, aceste constatări au sugerat că ar putea exista diferențe de răspuns între cele două grupuri.

Studiul African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) a testat ipoteza derivată din analizele retrospective ale studiilor V-HeFT: că adăugarea combinatului de dinitrat de izosorbid plus hidralazină la blocarea neurohormonală de fond ar îmbunătăți rezultatele insuficienței cardiace la pacienții afro-americani cu fracții de ejecție scăzute și simptome avansate. rezultatele au furnizat singurele date din studiile clinice ale acestei strategii de tratament la femei.33 Deși pacienții din ambele condiții ale studiului au fost bine tratați cu blocaj neurohormonal de fond și au existat unele diferențe clinice inițiale între bărbați și femei, nu au existat diferențe în medicamentele de bază pentru insuficiența cardiacă. bărbați și femei cu insuficiență cardiacă avansată8-10-13 (Figura 49-5). Modul în care această terapie afectează alte populații necesită teste suplimentare.

Revizuirea studiilor clinice cu alte medicamente pentru diferențele de rezultate în funcție de rasă sau etnie arată că au fost incluse doar un număr extrem de mic de minorități rasiale sau etnice și nu permite să se tragă concluzii cu privire la tratamentul după rasă. În studiile privind blocanții receptorilor de angiotensină (BRA), pacienții afro-americani au reprezentat 2% dintre subiecți în Evaluarea Losartanului la Vârstnici (ELITE)34; 4% în Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality (CHARM), în care 6,9% au fost identificați ca „altele” fără specificații suplimentare35-38; și 7,0% în Valsartan in Heart Failure Trial (Val-HeFT), în care 2,6% au fost identificați ca „altele”.39 În studiile cu antagoniști de aldosteron, pacienții afro-americani au reprezentat

1% dintre subiecții din Studiul de eficacitate și supraviețuire a insuficienței cardiace post-infarctul miocardic acut Eplerenone (EPHESUS)40 și 14% dintre subiecții non-albi (dar nu

caracterizați în continuare) în Studiul de evaluare randomizat al aldactonei (RALES).41 Număr similar scăzut de minorități au fost incluse în studiile de testare a utilității cardio-fibrilatoare implantabile. (ICD)42,43 și stimulatoare cardiace pentru terapia de resincronizare cardiacă (CRT)44, precum și în registrele care urmăresc utilizarea acestor dispozitive.45

În prezent, cu excepția unei recomandări pozitive pentru utilizarea nitraților și a hidralazinei la pacienții afro-americani,46 nu există date care să susțină diferențe în utilizarea terapiilor pentru insuficiență cardiacă în funcție de grupurile rasiale sau etnice.

INSUFICIENTIA CARDIACA LA POPULATIILE VARSTANI

Caracteristici clinice

Insuficiența cardiacă este în principal o tulburare a adulților în vârstă; prevalența și ratele de incidență cresc dramatic odată cu vârsta. Din cei peste 5 milioane de adulți cu insuficiență cardiacă în

PRIMUL HF

FIGURA 49-5 Rezultate clinice în studiul African American Heart Failure Trial (A-HeFT). A, Componentele scorului compus în A-HeFT. B, Efectul dinitratului de izosorbid în doză fixă plus hidralazină asupra mortalității în A-HeFT. IC, insuficienta cardiaca; ISDN/HYD, dinitrat de izosorbid plus hidralazină; QOL, calitatea vieții. (Modificat din Taylor AL, Ziesche S, Yancy C și colab. Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med 2004;351:2049-2057.)

în Statele Unite, 50% au cel puțin 75 de ani. Insuficiența cardiacă este principala cauză de internare în spital în rândul adulților în vârstă și principala cauză de readmisie în 30 de zile de la externare.47 În Framingham Heart Study, incidența insuficienței cardiace a crescut de la o rată de 2 la 3 la 1000 în populația mai mică de 65 de ani la 9 până la 12 la 12 la 1000 dintre cei cu vârsta de 65 de ani sau mai mult. Rata de incidență în populația „cea mai în vârstă” (cei >85 de ani) a fost de peste douăzeci de ori mai mare în rândul femeilor și de peste zece ori mai mare la bărbați decât la cei mai tineri de 55 de ani.48 În Studiul de Sănătate Cardiovasculară, prevalența insuficienței cardiace în rândul femeilor a crescut de la 4,1% la 70 de ani la 14,3% la 85 de ani; în rândul bărbaților la aceleași vârste, a crescut de

la 7,8% la 18,4%.49 Prevalența și incidența insuficienței cardiace sunt similare la populațiile albe și afro-americane mai în vârstă.

Factorii de risc importanți pentru dezvoltarea insuficienței cardiace la populația în vârstă includ vârsta; genul masculin; și prezența bolii cardiace ischemice, a hipertensiunii sistolice, a presiunii crescute a pulsului, a diabetului zaharat, a bolilor pulmonare cronice, a disfuncției renale, a fibrilației atriale, a hipertrofiei VS și a obezității.49-50 Dintre acestea, hipertensiunea sistolica are cel mai mare risc atribuit populației, în special în rândul femeilor, pentru dezvoltarea insuficienței cardiace.49.

Pacienții mai în vârstă prezintă o predispoziție specială pentru a dezvolta insuficiență cardiacă cu funcție sistolica VS păstrată sau fracțiune de ejecție normală (HFNEF). Rapoartele bazate pe populație din mai multe studii sugerează că 50% sau mai mult dintre pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă au HFNEF și că proporția crește odată cu înaintarea în vârstă. Astfel, profilul persoanei în vârstă tipice cu insuficiență cardiacă în populația generală contrastează cu cel al pacienților de vârstă mijlocie înscriși în studiile de insuficiență cardiacă sau în clinicile de referință de specialitate pentru insuficiență cardiacă.

Fiziopatologia

Caracteristicile fiziopatologice ale insuficienței cardiace diferă între adulții în vârstă și cei mai tineri, deoarece rezerva cardiovasculară scade odată cu îmbătrânirea normativă.51,52 Modificările legate de vârstă în alte sisteme de organe pot afecta capacitatea adulților în vârstă de a compensa insuficiența cardiacă și pot altera răspunsul la agenții farmacologici. Cauza insuficienței cardiace cu fracție de ejecție redusă (HFREF) este legată de boala cardiacă ischemică mai des la adulții mai în vârstă decât la pacienții mai tineri. În plus, adulții în vârstă au o rezistență vasculară sistemică mai mare, concentrații mai mari de norepinefrină, niveluri mai ridicate de azot ureic și creatinine și rate mai mici de filtrare glomerulară decât adulții mai tineri.53 Astfel, adulții în vârstă cu HFREF au vasoconstricție mai mare și răspuns tocit al ritmului cardiac cu norepinefrina circulantă. Suprapunerea modificărilor normale ale îmbătrânirii asupra procesului de insuficiență cardiacă sugerează că la niveluri echivalente de severitate clinică, insuficiența cardiacă este mai avansată din perspectivă fiziopatologică la pacienții în vârstă.

Diabetul, boala renală cronică, anemia și obezitatea, care sunt afecțiuni comorbide comune la persoanele în vârstă cu HFNEF, sunt asociate cu tulburări de relaxare, modificări ale cuplării ventricular-vasculare odată cu vârsta și un ventricul remodelat care este mai sensibil la supraîncărcarea de volum și la efectele creșterii frecvenței cardiace. Hipertensiunea sistolică severă este adesea prezentă în timpul exacerbărilor acute ale edemului pulmonar.54-56

Ratele de mortalitate prin insuficiență cardiacă cresc odată cu vârsta și sunt de trei ori mai mari la pacienții cu vârsta cuprinsă între 65 și 74 de ani decât la cei cu vârsta cuprinsă între 25 și 54 de ani. În rândul persoanelor care locuiesc în comunitate cu insuficiență cardiacă, care au între 65 și 74 de ani, ratele mortalității pe 10 ani sunt de 50% în rândul femeilor și

mai mult de 70% în rândul bărbaților. Pacienții vârstnici care au fost internați cu insuficiență cardiacă au rate de mortalitate și mai mari, estimate la 33% la 1 an și 70% la 5 ani.57 Ratele de mortalitate sunt ușor mai scăzute în rândul pacienților afro-americani decât în rândul pacienților albi și puțin mai scăzute în rândul femeilor decât în rândul bărbaților. Predictorii mortalității la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă includ vârsta, sexul (mai rău la bărbați), spitalizarea recentă, diabetul zaharat, dilatarea VS și disfuncția sistolică, boala cardiacă ischemică, insuficiența renală, hiponatremia, consumul de oxigen de vârf redus și panta crescută a ventilației minute/producția de dioxid de carbon în timpul efortului58,59.

Datele de la subiecții vârstnici care locuiesc în comunitate cu insuficiență cardiacă sugerează că cauza mortalității diferă între subiecții cu o fracție de ejecție păstrată și subiecții cu o fracție de ejecție redusă. Dintre persoanele cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată, 45% au supraviețuit, iar 43% dintre decese au avut cauze noncardiovasculare. Principala cauză de deces la subiecții cu fracție de ejecție conservată a fost non-cardiovasculară (49%), în timp ce boala coronariană a fost cauza principală de deces (43%) la subiecții cu fracție de ejecție redusă. După ajustare, fracția de ejecție conservată a fost asociată cu un risc mai scăzut de deces cardiovascular, dar nu cu deces de orice cauză.60 Astfel, subiecții adulți mai în vârstă cu insuficiență cardiacă și o fracție de ejecție conservată au mai puține boli cardiovasculare înainte de deces și sunt mai puțin probabil să moară din cauza tulburărilor cardiovasculare decât subiecții cu fracțiune de ejecție redusă.

Pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă prezintă intoleranță cronică la efort, calitatea vieții redusă, spitalizări frecvente,

și costuri mari de îngrijire a sănătății. Pacienții mai în vârstă cu insuficiență cardiacă au, de asemenea, o rată ridicată de alte rezultate morbide (Tabelul 49-4), inclusiv accident vascular cerebral și infarct miocardic. Este important că morbiditatea este similară la pacienții fie cu HFREF, fie cu HFNEF (vezi capitolul 48). Intoleranța la efort la pacienții vârstnici cu HFNEF este la fel de severă ca și la cei cu HFREF, iar scăderile calității vieții sunt comparabile.61 Consumul maxim de oxigen, măsurat prin analiza gazelor expirate în timpul cicl-ergometriei, a fost similar la pacienții cu HFNEF și HFREF și a fost semnificativ redus în comparație cu subiecții de control sănătoși.62

Diagnosticul insuficienței cardiace este o provocare la adulții în vârstă, care sunt mai susceptibili decât adulții mai tineri de a avea alte afecțiuni care imită simptomele și semnele insuficienței cardiace. Un istoric de încredere poate fi mai dificil de obținut din cauza disfuncției cognitive sau a deficienței senzoriale; un membru al familiei, un îngrijitor sau un martor poate fi de mare ajutor în coroborarea istoricului pacientului. Prezentările atipice

sunt mai frecvente la adulții în vârstă, la care insuficiența cardiacă se poate manifesta prin somnolență, confuzie, dezorientare, slăbiciune, oboseală, tulburări gastro-intestinale sau insuficiență de a prospera. Alte cauze potențiale ale semnelor și simptomelor insuficienței cardiace trebuie confirmate sau excluse.63-64 Atât radiografia toracică, cât și ecocardiografia au o specificitate mai scăzută pentru diagnosticarea insuficienței cardiace la vârstnici din cauza modificărilor cronice ale parenchimului și din cauza bolii pulmonare comorbide și respectiv a prezenței fracției de ejecție normale, ceea ce poate contribui la incertitudinea diagnosticului.65

722 Terapie

I Scopurile terapiei la pacienții adulți în vârstă cu insuficiență cardiacă includ ameliorarea simptomelor, îmbunătățirea capacității funcționale și a calității vieții, reducerea internărilor în spital și prelungirea supraviețuirii. La pacienții în vârstă, păstrarea independenței CH 49 și menținerea unei calități satisfăcătoare a vieții pot fi mai importante decât durata supraviețuirii.

Mai multe studii au confirmat eficacitatea unei abordări multidisciplinare a îngrijirii în reducerea spitalizărilor, îmbunătățirea calității vieții, reducerea costurilor totale și, într-un studiu, creșterea duratei de supraviețuire. Multe dintre aceste studii au inclus pacienți mai în vârstă, care sunt candidații ideali pentru îngrijire multidisciplinară. Un studiu controlat randomizat care a implicat pacienți cu vârsta de 70 de ani și peste a demonstrat o reducere cu 56% a reinternărilor de 90 de zile pentru insuficiență cardiacă.

Studiul Perindopril la persoanele vârstnice cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, în care placebo a fost comparat cu perindopril la pacienți cu vârsta de 70 de ani sau peste cu diagnostic de insuficiență cardiacă, care au fost tratați cu diuretice și care prezentau dovezi ecocardiografice de disfuncție diastolică (nu s-a îmbunătățit rata perindoprilului). morbiditatea și mortalitatea pe termen lung; cu toate acestea, a îmbunătățit simptomele și capacitatea de efort și a redus spitalizările pentru insuficiență cardiacă în primul an.67 În studiul Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality (CHARM)-Preserved, candesartanul a redus, de asemenea, internările în spital, dar nu și mortalitatea în rândul pacienților cu HFNEF. efortul fizic, losartanul, în comparație cu hidroclorotiazida, a redus substanțial tensiunea arterială sistolică și presiunea pulsului în timpul efortului și a îmbunătățit capacitatea de efort și calitatea vieții. (în medie, 72 de ani; 60% femei) au fost repartizați aleatoriu pentru a primi irbesartan sau placebo. Caracteristicile pacientului au reflectat îndeaproape pe cele ale eșantioanelor bazate pe populație și comunitare. Pe parcursul unei perioade de urmărire de 5 ani, acest studiu amplu nu a evidențiat niciun efect semnificativ al irbesartanului asupra obiectivului primar al decesului și al spitalizărilor cardiovasculare, numai asupra spitalizărilor cu insuficiență cardiacă sau asupra obiectivelor secundare, cum ar fi calitatea vieții (vezi capitolul 46).70

Antagoniştii P-adrenergici reduc tensiunea arterială, promovează regresia hipertrofiei ventriculare şi măresc pragul ischemic, toate de importanţă teoretică în

HFNEF. În Studiul efectelor intervenției cu nebivolol asupra rezultatelor și reinternei la vârstnicii cu insuficiență cardiacă (SENIORS), 35% dintre subiecți (vârsta medie, 76 de ani) au avut o fracție de ejecție de peste 35%. Printre cei cu o fracție de ejecție mai mică de 35 sau mai mare de 35%, nu a existat nicio diferență în efectele benefice observate ale terapiei cu P-blocante.71

Studiul auxiliar Digitalis Investigation Group (DIG) a inclus 988 de pacienți cu funcție sistolică păstrată, dintre care majoritatea erau vârstnici. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică ușoară până la moderată, o fracție de ejecție care depășește 45% și ritm sinusal normal, care au primit inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și diuretice, digoxina nu a avut un efect global net asupra obiectivelor istoriei naturale, cum ar fi mortalitatea și spitalizările pentru toate cauzele sau cauzele cardiovasculare.72

INSUFICIENTIA CARDIACA LA FEMEII

Caracteristici clinice

Mai mult de 40% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă sunt femei.73 Prevalența insuficienței cardiace crește odată cu vârsta la ambele sexe.73 Femeile cu insuficiență cardiacă au de două ori mai multe șanse de a avea HFNEF decât bărbații74-75, iar femeile cu HFREF tind să prezinte o fracție de ejecție a VS (FEVS) mai mare decât bărbații.74-75 Condițiile comorbide diferă, de asemenea, între bărbați și femei. Femeile cu insuficiență cardiacă tind să aibă mai multă hipertensiune arterială, în timp ce fumatul și boala coronariană sunt mai răspândite în rândul bărbaților.76 În studiul A-HeFT8, femeile afro-americane au avut mai multe șanse de a avea hemoglobină mai scăzută și de a avea diabet, dar mai puțin probabil să aibă insuficiență renală decât bărbații. Deși boala coronariană este mai puțin frecventă, este un factor de risc atât de semnificativ încât femeile au mai multe șanse de a dezvolta insuficiență cardiacă cu boala coronariană decât cu hipertensiune arterială. De exemplu, în studiul de urmărire epidemiologică a National Health and Nutrition Survey (NHANES) I, care a inclus 8098 de femei fără insuficiență cardiacă, 27% aveau hipertensiune arterială și doar 3% aveau boală coronariană, dar riscul relativ de a dezvolta insuficiență cardiacă pentru femei era semnificativ mai mare dacă aveau boală coronariană (risc relativ, interval de încredere 8,5% [IC], 6 95,16; 9,8; P < 0,001) decât dacă aveau hipertensiune arterială (risc relativ, 1,51; IC 95%, 1,29 până la 1,77; P < 0,001).77 Diabetul zaharat este frecvent la ambele sexe (adică, 44%)74 și este unul dintre cei mai puternici factori de risc suplimentar la femeile cu insuficiență arterială coronariană mai frecventă78. femeile cu insuficiență cardiacă acută decompensată, în timp ce boala pulmonară obstructivă cronică, boala vasculară periferică și insuficiența renală sunt mai frecvente la bărbați.74'75

Incidența insuficienței cardiace ajustată în funcție de vârstă este mai mare în rândul bărbaților decât în rândul femeilor; totuși, bărbații cu insuficiență cardiacă au o supraviețuire mai scurtă decât femeile.79'80 Adams și asociații81 au descoperit că avantajul de supraviețuire feminin a apărut numai atunci când cauza insuficienței cardiace a fost neischemică. Între 1979 și 2000, incidența insuficienței cardiace a crescut cu 8% (IC

95%, -5 până la -23) în rândul femeilor și cu 3% (IC 95%, -11 până la -20) în rândul bărbaților, conform datelor din comitatul Olmsted, Minnesota,79 și investigatorii Framingham Heart Study au raportat o creștere a incidenței insuficienței cardiace atât la femei, cât și la bărbați11989. 99.80 Ambele cohorte de populație erau aproape exclusiv albi non-hispanici; astfel, nu sunt disponibile date comparabile detaliate despre femeile din minorități pentru aceste perioade de timp. În acele perioade de timp, ratele de mortalitate la 5 ani ajustate în funcție de vârstă s-au îmbunătățit pentru ambele sexe.79'80

Morbiditatea semnificativă este asociată cu insuficiența cardiacă și s-a dovedit că femeile au o calitate mai scăzută a vieții decât bărbații, cu mai multă afectare a capacității funcționale, 33'82 mai multe spitalizări pentru insuficiență cardiacă, 73'74'82 și mai multă depresie.83 Deși femeile sunt mai susceptibile decât bărbații de a avea insuficiență cardiacă cu funcție sistolica VS păstrată, două studii observaționale au demonstrat pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și rate similare de mortalitate. functia.84'85 Femeile au mai putina cardiomiopatie ischemica. Anchetatorii studiului CHARM au remarcat că diferențele de sex în supraviețuire nu au fost în întregime explicate de funcția sistolica VS sau de cauza insuficienței cardiace; cu toate acestea, pentru ambele sexe, cardiomiopatia ischemică a conferit un prognostic mai rău.76

Cardiomiopatia peripartum este o cardiomiopatie unică specifică genului, definită ca dezvoltarea insuficienței cardiace cu afectare a funcției sistolice în ultima lună de sarcină sau în decurs de 5 luni postpartum, fără boală cardiacă preexistentă sau cauză identificabilă (vezi capitolul 24).86 Incidența variază în funcție de populația studiată, cu o apariție estimată a factorilor de graviditate în Statele Unite ale Americii. vârsta maternă, descendență africană, paritate mare, sarcină gemelară, utilizarea agenților tocolitici și statut socio-economic scăzut.87 Aproximativ jumătate dintre pacienții cu cardiomiopatie peripartum își revin funcția sistolica normală în decurs de 6 luni.88 Alte 20% se deteriorează și fie mor sau necesită transplant de inimă. functia sistolica au FEVS mai mare la

În baza de date SOLVD, dintre pacienții cu afectare a funcției sistolice ale VS, femeile au avut mai multe șanse decât bărbații să aibă edem dependent, distensie venoasă jugulară și un galop S3. în ceea ce privește frecvența simptomelor și semnelor de insuficiență cardiacă.74 Cu toate acestea, ADHERE a inclus pacienți internați pentru decompensare acută, în timp ce SOLVD a implicat pacienți cu simptome cronice. În cadrul ADHERE, pacienții cu insuficiență cardiacă și funcție sistolica păstrată au avut mai multe șanse să fie femei, mai în vârstă și hipertensivi. Conform bazelor de date Framingham și Olmsted County, mai multe femei decât bărbați au insuficiență cardiacă cu funcție VS păstrată.94,95.

Terapie

Femeile spitalizate cu insuficiență cardiacă primesc, în general, medicamente pentru insuficiență cardiacă în rate similare cu bărbații, dar pacienții vârstnici sunt mai puțin susceptibili de a primi terapia recomandată de ghid.96-98 Deși femeile au fost incluse în studii clinice randomizate în număr mai mare decât minoritățile în general, ele au fost,

totuși, semnificativ subreprezentate și nu au fost efectuate boli specifice sexului; astfel, ghidurile de tratament bazate pe dovezi pentru terapia insuficienței cardiace46,99 nu sunt specifice sexului. Analizele post-hoc și meta-analizele studiilor clinice randomizate ale femeilor în studiile privind insuficiența cardiacă sunt revizuite după cum urmează.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (vezi capitolul 45)

O meta-analiză a 30 de studii asupra inhibitorilor ECA, care a inclus un total de 1587 de femei cu insuficiență cardiacă, a demonstrat o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii în rândul subiecților care au luat inhibitori ECA în comparație cu cei care nu iau medicamentul (13,4% față de 20,1%) și o tendință favorabilă a obiectivului combinat de supraviețuire și spitalizare în grupul de femei care iau inhibitor de ECA (20,2% vs. 29,5%).100 O altă metaanaliză care a implicat 2373 de femei a demonstrat tendințe similare29 (Figura 49-6, Tabelul 49-5). Cu toate acestea, ambele meta-analize au avut intervale largi de încredere care au depășit linia identității.

Blocanți ai receptorilor de angiotensină (vezi capitolul 45)

Datele specifice sexului pentru ARB sunt limitate. Studiul CHARM-Alternative (ARB pentru pacienții cu intoleranță la un inhibitor ECA) și studiul CHARM-Added (ARB adăugat la un inhibitor ECA) au inclus 1188 de femei cu insuficiență cardiacă funcțională NYHA clasa II până la clasa IV cu LVEF de 40% sau mai mică; datele cumulate au arătat că candesartanul a redus obiectivul combinat al decesului cardiovascular sau al spitalizării pentru insuficiență cardiacă la femei.38 În CHARM-Overall,101 reducerile obiectivului combinat au fost aceleași pentru bărbați și femei (Figura 49-7).

^-Blocante (vezi capitolul 46)

Meta-analizele post-hoc ale terapiei cu p-blocante au sugerat că acești agenți sunt la fel de benefici la femeile cu insuficiență cardiacă ca și la bărbați, în ciuda numărului mic de femei participante la fiecare studiu (Tabelul 49-6).

Atât în studiul american Carvedilol Heart Failure Study102, cât și în studiul Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS), carvedilolul a redus obiectivul combinat de deces și spitalizare la femeile din studiu.

În mod similar, în cel de-al doilea studiu european privind insuficiența cardiacă cu bisoprolol (CIBIS II), bisoprololul a îmbunătățit supraviețuirea la cele 515 femei.103 În schimb, în studiul de intervenție randomizat cu eliberare prelungită cu metoprolol în insuficiența cardiacă (MERIT-HF), succinatul de metoprolol nu a produs nicio supraviețuire.

beneficiu la femei (6,9% vs. 7,5%, nesemnificativ), dar a redus spitalizările pentru insuficiență cardiacă cu 42% (P = 0,021).104 A produs o reducere și mai dramatică (72%) a spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă (0,54 vs. 0,15; P = 0,0004) în subgrupul de femei cu 25% FEF%104.

Antagoniști de aldosteron

Analiza post-hoc de subgrup a celor doi antagoniști aldosteronului a evidențiat un beneficiu similar legat de mortalitate pentru bărbații și femeile cu insuficiență cardiacă sistolică atât în Studiul randomizat de evaluare cu Aldactone (RALES), cât și în Studiul de supraviețuire și eficacitate a insuficienței cardiace post-infarctul miocardic acut Eplerenone (EPHESUS)40,41.

Dinitrat de izosorbid Plus Hidralazina

Datele originale care susțin utilizarea acestei combinații au fost obținute din studii care au inclus doar bărbați.30,31 În A-HeFT, combinația de dinitrat de izosorbid și hidralazină a fost adăugată la un regim de inhibitori ai ECA sau ARB și p-blocante.

TABELUL 49-5 I Efectul inhibitorilor ECA asupra mortalității, în funcție de sex

0,6 0,7 0,8 0,9 1,0 1,1 1,2 1,3

Candesartan mai bine Placebo mai bine

Raportul de pericol

TABELUL 49-6 I Efectul p-blocantelor asupra mortalității, în funcție de sex

CI, interval de încredere; CIBIS, Studiu privind insuficiența cardiacă BIsoprolol; COPERNICUS, CarvedilOl Prospective Randomized Cumulative Survival; MERIT-HF, Metoprolol CR/XL Studiu de intervenție randomizat în insuficiența cardiacă congestivă; US Carvedilol HF, US Carvedilol Heart Failure Study.

De la Shekelle P, Rich M, Morton S, et al. Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a beta-blocantelor în gestionarea disfuncției sistolice ventriculare stângi în funcție de rasă, sex și starea diabetică. J Am Coll Cardiol 2003;41:1529-1538.

la 1050 de pacienți afro-americani auto-identificați (dintre care 420 femei) care aveau insuficiență cardiacă funcțională clasa III sau IV NYHA. S-au observat beneficii semnificative de supraviețuire atât pentru femei (raport de risc, 0,33; IC 95%, 0,16 la 0,71; P = 0,003), cât și pentru bărbați (raport de risc, 0,79; IC 95%, 0,46 la 1,35; P = 0,385), fără interacțiune semnificativă a tratamentului în funcție de sex. O reducere semnificativă și similară a spitalizărilor cu insuficiență cardiacă a fost observată și la bărbați și la femei.33

Digoxină

Pe baza unei analize post-hoc de subgrup a studiului DIG,105-106 a existat o îngrijorare inițială cu privire la creșterea mortalității (raportul de risc ajustat, 1,23; IC 95%, 1,02 la

1,47) la femeile cu insuficiență a funcției sistolice, care nu a fost observată la bărbați (raportul de risc ajustat, 0,92-1,085%). Creșterea mortalității a fost presupusă atribuibilă toxicității digoxinei, în măsura în care riscul de deces a crescut la niveluri serice mai mari de medicament. Nivelurile de droguri între 1,2 și 2,0 ng/mL au fost asociate cu o mortalitate crescută (rația de risc, 1,33; IC 95%, 1,001 la 1,76; P = 0,049); nivelurile cuprinse între 0,5 și 0,9 ng/mL au fost considerate sigure atât pentru femei, cât și pentru bărbați (hazard ratio, 0,8), pe baza rezultatelor unei analize retrospective.107 În studiile actuale, digoxina este utilizată mai puțin la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă decât în studiile anterioare.

Resincronizare cardiacă (vezi capitolul 47)

Puține studii au raportat date specifice sexului, dar se pare că CRT este benefică atât pentru femei, cât și pentru bărbați. În studiul Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION), care a inclus 299 de femei, femeile cu CRT au avut o reducere mai mare a obiectivului combinat al mortalității totale sau al spitalizării pentru orice cauză.

decât femeile cărora li sa administrat numai terapie medicală.108 Analiza retrospectivă a datelor Cardiac Resynchronization in Heart Failure (CARE-HF), care includea statistici de la 215 femei, a sugerat că CRT este preferabilă terapiei medicale singure la femei pentru obiectivul combinat al mortalității totale și al spitalizării pentru evenimente cardiovasculare majore. În studiul Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), mai multe femei au avut un bloc de ramură stângă, dar au fost mai puțin probabil să aibă un stimulator biventricular la momentul inițial.109

Defibrilator-cardioverter implantabil (vezi capitolul 47)

Recomandările pentru ICD-uri pentru prevenirea morții subite se bazează pe rezultatele multor studii multicentrice, dar puține studii au furnizat date adecvate specifice sexului.108-110 Analizele limitate post-hoc disponibile pentru femeile cu un ICD nu demonstrează clar un beneficiu legat de mortalitate.107-108-110 În Sudden Cardiac Death Trial, care a inclus funcția HeartD-HelureFT2 (SCD-3) Insuficiență cardiacă clasa II sau III NYHA cu FEVS de 35% sau mai mică (cardiomiopatie ischemică și nonischemică), beneficiile unui ICD nu au fost clare, deși studiul nu a fost capabil să detecteze diferențele de sex (pentru femei: hazard ratio, 0,96; 95% CI, 0,58 până la 1,61). În studiul II de implantare automată a defibrilatorului multicentric (MADIT II), care a inclus 119 femei cu cardiomiopatie ischemică și FEVS de 30% sau mai mică, a existat o tendință nesemnificativă către rate mai scăzute de mortalitate în rândul femeilor cu ICD (raport de risc ajustat, 0,57; P = 0,132), ceea ce sugerează că pacienții cu acest subgrup este beneficiu cardiopat. Cu toate acestea, această analiză a fost limitată de un număr insuficient de femei participante.111 O meta-analiză a rezultatelor terapiei ICD la femei112 a sugerat că nu a existat niciun beneficiu pentru femeile cu această terapie. Este de remarcat, totuși, că femeile care au îndeplinit criteriile pentru implantarea ICD au fost semnificativ mai puțin probabil să primească ICD decât bărbații.45,112 Din cauza numărului scăzut de femei în studiile clinice

și a ratelor mai scăzute de utilizare a ICD-urilor în rândul femeilor, datele nu susțin utilizarea specifică sexului a acestui dispozitiv.

Dispozitiv de asistență ventriculară (vezi capitolul 56)

Tehnica chirurgicală de implantare a dispozitivelor de asistență ventriculară (VAD) nu diferă între bărbați și femei; cu toate acestea, femeile mici au opțiuni VAD limitate, deoarece aceste dispozitive necesită o suprafață corporală minimă pentru a se potrivi corect. HeartMate II relativ nou (Tho- ratec Corp., Pleasanton, CA), un dispozitiv cu flux continuu, este mai mic și poate fi implantat mai ușor la femei.

Datele privind rezultatele VAD cu privire la diferența dintre femei și bărbați rămân limitate.113,114 Un studiu a arătat că femeile au avut mai multe șanse decât bărbații să necesite un VAD pe partea dreaptă după implantarea unui VAD pe partea stângă, dar studiul a inclus puține participante de sex feminin, iar datele pre-implantare VAD nu au fost analizate. Supraviețuirea după implantarea VAD a fost cel mai bine corelată cu gradul de severitate medicală înainte de implantarea VAD și nu cu sexul.114 HeartMate II permite implantarea mai multor VAD la femei și va permite analiza datelor într-o manieră prospectivă mai consecventă, deoarece va fi adăugată la Registrul Interagenție pentru Circulație Asistată Mecanică al Institutului Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (VADINTERCS). Cu toate acestea, un risc mai mare de sângerare a fost descris și la femeile cu HeartMate II. În plus, femeile au avut o șansă cu 31% mai mare de mortalitate la un an.

Transplant de inimă (vezi capitolul 54)

În Statele Unite, în 2007, femeile au donat 28% din inimile disponibile și au primit 26% din transplanturi de inimă. Conform datelor Rețelei Unite de Partajare a Organelor (UNOS)

TABELUL 49—7 Factori de risc pentru mortalitate în decurs de 10 ani de la transplant (iulie 1994 până în iunie 1998)

95% încredere

donator feminin

Adaptat după Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registrul Societății Internaționale pentru Transplant de Inimă și Plămân: al douăzeci și șaselea raport oficial de transplant de inimă pentru adulți — 2009. J Heart Lung Transplant 2009;28:1007-1022,)

3

o'

3

(/)

din 1997 până în 2004, ratele generale de supraviețuire după transplant au fost puțin mai slabe la femei (86% la 1 an, 76% la 3 ani, 68% la 5 ani) decât la bărbați (88%, 79% și, respectiv, 72%). 2002 până în 2007, o femeie care primește o inimă de la un donator de sex masculin a avut un risc relativ de mortalitate la 1 an de 1,75, în comparație cu un bărbat care primește o inimă de la un donator masculin (IC 95%, 1,15 până la 2,66; P = 0,0095) (Tabelul 49-7). În ceea ce privește vasculopatia de alogrefă coronariană, riscul relativ în decurs de 5 ani a fost cel mai mare pentru primitorii care au primit inimi de la donatori bărbați și cel mai scăzut pentru femeile care au primit inimi de la donatori de sex feminin (Figura 49-8).116

REFERINȚE

Taylor, AL și Wright, JT, Jr. (2005). Ar trebui etnia să servească drept bază pentru proiectarea studiilor clinice? Importanța rasei/etniei în studiile clinice: lecții din studiul afro-american privind insuficiența cardiacă (A-HeFT), studiul afro-american al bolilor renale și hipertensiunii (AASK) și al tratamentului antihipertensiv și de scădere a lipidelor pentru prevenirea atacului de cord (ALLHAT). Circulation, 112, 3654-3660.

Lloyd-Jones, D., Adams, R., Carnethon, M., et al. (2009). Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2009: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Circulație, 119(3), e21-e181.

Yancy, C. (2000). Insuficiența cardiacă la afro-americani: o enigmă cardiovasculară. J Card Fail, 6, 183-186.

Yancy, C. (2003). Insuficiența cardiacă la afro-americani: fiziopatologie și tratament. J Card Fail, 9(5 Suppl. oxid nitric), S210-S215.

Philbin, E., Weil, H., Francis, C., et al. (2000). Pentru anchetatorii Harlem-Bassett. Diferențele legate de rase între pacienții cu disfuncție ventriculară stângă: observații dintr-o cohortă angiografică biracială. J Card Fail, 6, 187-193.

Afzal, A., Ananthasubramaniam, K., Sharma, N., et al. (1999). Diferențele rasiale la pacienții cu insuficiență cardiacă. Clin Cardiol, 22, 791-794.

Mathew, J., Davidson, S., Narra, L., et al. (1996). Etiologia și caracteristicile insuficienței cardiace congestive la negrii. Am J Cardiol, 78, 1447-1450.

Taylor, A., Ziesche, S., Yancy, C., și colab. (2004). Pentru cercetătorii afro-americani ai studiului privind insuficiența cardiacă. Combinație de dinitrat de izosorbid și hidralazină la negri cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 351, 2049-2057.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999). Diferențele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficiență cardiacă: analiza studiilor vasodilatatoare-insuficiență cardiacă. Grupul de studiu privind vasodilatatorul-insuficiență cardiacă. J Card Fail, 5, 178-187.

Vivo, RP, Krim, SR, Cevik, C., et al. (2009). Insuficiență cardiacă la hispanici. J Am Coll Cardiol, 53, 1167-1175.

Bahrami, H., Kronmal, R., Bluemke, DA, și colab. (2008). Diferența în incidența insuficienței cardiace congestive în funcție de etnie: studiul multietnic al aterosclerozei. Arch Intern Med, 168, 2138-2145.

Ghali, J. (2002). Rasa, etnia și insuficiența cardiacă. J Card Fail, 8, 387-389.

Brown, D., Haldeman, G., Croft, J., și colab. (2005). Diferențele rasiale sau etnice în spitalizarea pentru insuficiență cardiacă în rândul adulților în vârstă: Medicare, 1990-2000. Am Heart J, 150, 448-454.

Vaccarino, V., Gahbauer, E., Kasl, SV, şi colab. (2002). Diferențele dintre afro-americani și albi în rezultatul insuficienței cardiace: dovezi pentru un declin funcțional mai mare la afro-americani. Am Heart J, 143, 1058-1067.

Lafata, JE, Pladevall, M., Divine, G., et al. (2004). Există diferențe de rasă/etnie în gestionarea insuficienței cardiace congestive în ambulatoriu, utilizarea spitalului și moralitatea în rândul populației asigurate? Med Care, 42, 680-689.

Deswal, A., Petersen, NJ, Urbauer, DL, et al. (2006). Variațiile rasiale ale calității îngrijirii și ale rezultatelor într-o cohortă de insuficiență cardiacă ambulatorie. Am Heart J, 152, 348-354.

Rathore, S., Foody, J., Wang, Y., et al. (2003). Rasa, calitatea îngrijirii și rezultatele pacienților vârstnici internați cu insuficiență cardiacă. JAMA, 289, 2517-2524.

Philbin, EF și Di Salvo, TG (1998). Influența rasei și a sexului asupra procesului de îngrijire, a utilizării resurselor și a rezultatelor spitalicești în insuficiența cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 82, 76-81.

Mathew, J., Wittes, J., McSherry, F., et al. (2005). Diferențele rasiale în rezultat și efectul tratamentului în insuficiența cardiacă congestivă. Am Heart J, 150, 968-976.

Agoston, I., Cameron, C., Yao, D., et al. (2004). Comparația rezultatelor la pacienții albi față de cei negri internați cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată. Am J Cardiol, 94, 1003-1007.

Singh, H., Gordon, H. și Deswal, A. (2005). Variația în funcție de rasă a factorilor care contribuie la spitalizările cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 11, 23-29.

Exner, D., Dries, D., Domanski, M., et al. (2001). Răspuns mai mic la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei la negru în comparație cu pacienții albi cu disfuncție ventriculară stângă. N Engl J Med, 344, 1351-1357.

Dries, D., Exner, D., Gersh, B., şi colab. (1999). Diferențele rasiale în rezultatul disfuncției ventriculare stângi. N Engl J Med, 340, 609-616.

Dries, D., Strong, M., Cooper, R., et al. (2002). Eficacitatea inhibării enzimei de conversie a angiotensinei în reducerea progresiei de la disfuncția ventriculară stângă asimptomatică la insuficiența cardiacă simptomatică la pacienții alb-negru. J Am Coll Cardiol, 40, 311-317.

Packer, M., Coats, AJS, Fowler, MB, et al. (2001). Efectul carvedilolului asupra supraviețuirii în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 344, 1651-1658.

Goldstein, S., Deedwania, P., Gottlieb, S., et al. (2003). Pentru Grupul de studiu MERIT-HF. Metoprolol CR/XL la pacienții de culoare neagră cu insuficiență cardiacă. Am J Cardiol, 92, 478-480.

Yancy, C., Fowler, M., Colucci, W., și colab. (2001). Pentru Carvedilol Heart Failure Study Group din SUA. Rasa și răspunsul la blocarea adrenergică cu carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. N Engl J Med, 344, 1358-1365.

Eichhorn, E., Domanski, M., Krause-Steinrauf, H., et al. (2001). Pentru evaluarea beta-blocante a investigatorilor studiilor de supraviețuire. Un studiu al beta-blocantului bucindolol la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 344, 1659-1667.

Shekelle, P., Rich, M., Morton, S., și colab. (2003). Eficacitatea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei și a beta-blocantelor în gestionarea disfuncției sistolice ventriculare stângi în funcție de rasă, sex și starea diabetică. J Am Coll Cardiol, 41, 1529-1538.

Cohn, JN, Archibald, DG, Ziesche, S., et al. (1986). Efectul terapiei vasodilatatoare asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă cronică: rezultatele unui studiu cooperativ al Administrației Veteranilor. N Engl J Med, 314, 1547-1552.

Cohn, JN, Johnson, G., Ziesche, S., și colab. (1991). O comparație a enalaprilului cu hidralazină-izosorbid dinitrat în tratamentul insuficienței cardiace congestive cronice. N Engl J Med, 325, 303-310.

Carson, P., Ziesche, S., Johnson, G., et al. (1999). Pentru grupul de studiu privind Vasodilatatorul-Insuficiență cardiacă. Diferențele rasiale în răspunsul la terapia pentru insuficiență cardiacă: analiza studiilor Vasodilatator-Heart Failure Trials. J Card Fail, 5, 178-187.

Taylor, AL, Lindenfeld, J., Ziesche, S., și colab. (2006). Rezultate în funcție de sex în studiul afro-american privind insuficiența cardiacă. J Am Coll Cardiol, 48, 2263-2267.

Pitt, B., Poole-Wilson, PA, Segal, R., et al. (2000). În numele anchetatorilor ELITE II. Efectul losartanului în comparație cu captopril asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică: studiu randomizat - Studiul de supraviețuire al insuficienței cardiace Losartan ELITE II. Lancet, 355, 1582-1587.

Yusef, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., et al. (2003). Pentru Investigatorii și Comitetele CHARM. Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

McMurray, JJV, Ostergren, J., Swedberg, K., şi colab. (2003). pentru Investigatorii și Comitetele CHARM. Efectele candesartanului la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică şi funcţie sistolică redusă a ventriculului stâng care iau inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: studiul CHARM-Added. Lancet, 362, 767-771.

Pfeffer, MA, Swedberg, K., Granger, CB, et al. (2003). Pentru Investigatorii și Comitetele CHARM. Efectele candesartanului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: Programul CHARM-Overall. Lancet, 362, 759-766.

Young, JB, Dunlap, ME, Pfeffer, MA, et al. (2004). Pentru Investigatorii și Comitetele CHARM. Reducerea mortalității și a morbidității cu candesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și disfuncție sistolică a ventriculului stâng: Rezultatele studiilor CHARM privind fracția de ejecție a ventriculului stâng inferior. Circulation, 110, 2618-2626.

Cohn, JN, & Tognoni, G. (2001). Investigatorii studiului pentru insuficiență cardiacă cu valsartan. Un studiu randomizat al valsartanului blocant al receptorilor de angiotensină în insuficiența cardiacă cronică. N Engl J Med, 345, 1667-1675.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309-1321.

Pitt, B., Zannad, F., Remme, WJ, et al. (1999). Efectul spironolactonei asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Investigatorii studiului de evaluare randomizat Aldactone. N Engl J Med, 341, 709-717.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, J., et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracție de ejecție redusă. N Engl J Med, 346, 877-883.

Hernandez, AF, Fonarow, GC, Liang, L., et al. (2007). Diferențele de sex și rasă în utilizarea defibrilatoarelor cardioverter implantabile în rândul pacienților internați cu insuficiență cardiacă. JAMA, 298, 1525-1532.

Cleland, JGF, Daubert, JC, Erdmann, E., şi colab. (2005). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 352, 1539-1549.

Hernandez, AF, Yancy, C., Fonarow, GC, et al. (2007). O diferență de gen și rasă în utilizarea defibrilatorului cardioverter implantabil în rândul pacienților spitalizați cu insuficiență cardiacă: date din programul Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) al Asociației Americane de Inimă. J Am Coll Cardiol, 49, 830-833.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizare ghid ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adult: un raport al Colegiului

American de Cardiologie/Asociației Americane de Inimă Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile 2001 pentru evaluarea și managementul insuficienței cardiace): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Medicină a Pieptului de către Societatea Internațională de Transplantare a Inimii și L.G. Societatea de ritm. Circulație, 112, e154-e235.

Jencks, SF, Williams, MV și Coleman, EA (2009). Respitalizări în rândul pacienților din programul de taxă pentru serviciu Medicare. N Engl J Med, 360, 1418-1428.

Kannel, WB (2000). Incidența și epidemiologia insuficienței cardiace [Review]. Heart Fail Rev, 5, 167-173.

Gottdiener, JS, Arnold, AM, Aurigemma, GP și colab. (2000). Predictorii insuficienței cardiace congestive la vârstnici: Studiul de sănătate cardiovasculară. J Am Coll Cardiol, 35, 1628-1637.

Nicklas, BJ, Cesari, M., Penninx, BW și colab. (2006). Obezitatea abdominală este un factor de risc independent pentru insuficiența cardiacă cronică la persoanele în vârstă. J Am Geriatr Soc, 54, 413-420.

Lakatta, EG, & Levy, D. (2003). Îmbătrânirea arterială și cardiacă: acționari majori ai întreprinderilor cu boli cardiovasculare: partea II: îmbătrânirea inimii în sănătate: legături cu bolile de inimă. Circulation, 107, 346-354.

Lakatta, EG, & Levy, D. (2003). Îmbătrânirea arterială și cardiacă: acționari majori ai întreprinderilor cu boli cardiovasculare: partea I: arterele îmbătrânite: o „configurare" pentru bolile vasculare. Circulation, 107, 139-146.

Cody, RJ, Torre, S., Clark, M., și colab. (1989). Diferențele hemodinamice, renale și hormonale legate de vârstă între pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Arch Intern Med, 149, 1023-1028.

Gandhi, SK, Powers, JC, Nomeir, AM și colab. (2001). Patogeneza edemului pulmonar acut asociat cu hipertensiunea arterială. N Engl J Med, 344, 17-22.

Kramer, K., Kirkman, P., Kitzman, D., și colab. (2000). Edem pulmonar rapid: asociere cu hipertensiune arterială și recidivă în ciuda revascularizării coronariene. Am Heart J, 140, 451-455.

Lam, CS, Roger, VL, Rodeheffer, RJ, et al. (2007). Structura cardiacă și funcția ventricular-vasculară la persoanele cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată din comitatul Olmsted, Minnesota. Tiraj, 115, 1982-1990.

Croft, JB, Giles, WH, Pollard, RA, et al. (1999). Supraviețuirea insuficienței cardiace în rândul adulților în vârstă din Statele Unite: un prognostic slab pentru o epidemie emergentă în populația Medicare. Arch Intern Med, 159, 505-510.

Huynh, BC, Rovner, A. și Rich, MW (2006). Supraviețuirea pe termen lung la pacienții vârstnici internați pentru insuficiență cardiacă: urmărire pe 14 ani dintr-un studiu prospectiv randomizat. Arch Intern Med, 166, 1892-1898.

Thomas, S. și Rich, MW (2007). Epidemiologia, fiziopatologia și prognosticul insuficienței cardiace la vârstnici. Heart Fail Clin, 3, 381-387.

Henkel, DM, Redfield, MM, Weston, SA, et al. (2008). Moartea în insuficiență cardiacă: o perspectivă comunitară. Circ Heart Fail, 1(2), 91-97.

Kitzman, DW și Groban, L. (2008). Intoleranța la exerciții fizice. Heart Fail Clin, 4, 99-115.

Kitzman, DW, Little, WC, Brubaker, PH și colab. (2002). Caracterizarea fiziopatologică a insuficienței cardiace diastolice izolate în comparație cu insuficiența cardiacă sistolice. JAMA, 288, 2144-2150.

Katz, S., Ford, AB, Moskowitz, RW, și colab. (1963). Studii asupra bolilor la vârstnici. Indicele ADL: o măsură standardizată a funcției biologice și psihosociale. JAMA, 185, 914-919.

Newman, AB, Simonsick, EM, Naydeck, BL și colab. (2006). Asocierea performanței de mers pe coridoare pe distanțe lungi cu mortalitatea, bolile cardiovasculare, limitarea mobilității și dizabilitățile. JAMA, 295, 2018-2026.

Le Jemtel, TH, Padeletti, M., & Jelic, S. (2007). Provocări diagnostice și terapeutice la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică coexistentă și insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 49, 171-180.

Rich, MW, Beckham, V., Wittenberg, C., și colab. (1995). O intervenție multidisciplinară pentru prevenirea readmisiei pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 1190-1195.

Cleland, JG, Tendera, M., Adamus, J., et al. (2006). Studiul Perindopril la persoanele în vârstă cu insuficiență cardiacă cronică (PEP-CHF). Eur Heart J, 27, 2338-2345.

Yusuf, S., Pfeffer, MA, Swedberg, K., și colab. (2003). Efectele candesartanului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiunea de ejecție a ventriculului stâng conservată: studiul CHARM-Preserved. Lancet, 362, 777-781.

Little, WC, Zile, MR, Klein, A., et al. (2006). Efectul losartanului și hidroclorotiazidei asupra toleranței la efort în hipertensiunea la efort și disfuncția diastolică a ventriculului stâng. Am J Cardiol, 98, 383-385.

Massie, BM, Carson, PE, McMurray, JJ și colab. (2008). Irbesartan la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată. N Engl J Med, 359, 2456-2467.

van Veldhuisen, DJ, Cohen-Solal, A., Bohm, M., et al. (2009). Beta-blocare cu nebivolol la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejecție ventriculară stângă afectată și conservată: date de la SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Respitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol, 53, 2150-2158.

Ahmed, A., Rich, MW, Fleg, JL, și colab. (2006). Efectele digoxinei asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă diastolică: studiul auxiliar Digitalis Investigation Group. Circulation, 114, 397-403.

Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K., et al. (2008). Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2008: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Circulație, 117(4), e25-e146.

Galvao, M., Kalman, J., DeMarco, T., și colab. (2006). Diferențele de gen în managementul în spital și rezultatele la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată: analiză din Registrul național de insuficiență cardiacă acută decompensată (ADHERE). J Card Fail, 12, 100-107.

Nieminen, MS, Harjola, VP, Hochadel, M., și colab. (2008). Diferențele legate de sex la pacienții care prezintă insuficiență cardiacă acută. Rezultatele EuroHeart Failure Survey II. Eur J Heart Fail, 10, 140-148.

O'Meara, E., Clayton, T., McEntegart, MB, și colab. (2007). Diferențele de sex în caracteristicile clinice și prognostic la un spectru larg de pacienți cu insuficiență cardiacă: rezultatele programului Candesartan în insuficiența cardiacă: evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM). Circulation, 115, 3111-3120.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă la bărbați și femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Bibbins-Domingo, K., Lin, F., Vittinghoff, E., et al. (2004). Predictorii insuficienței cardiace în rândul femeilor cu boală coronariană. Circulaţie, 110, 1424-1430.

Roger, VL, Weston, SA, Redfield, MM, et al. (2004). Tendințe în incidența insuficienței cardiace și supraviețuirea într-o populație bazată pe comunitate. JAMA, 292, 344-350.

Levy, D., Kenchaiah, S., Larson, MG, et al. (2002). Tendințele pe termen lung în incidența și supraviețuirea cu insuficiență cardiacă. N Engl J Med, 347, 1397-1402.

Adams, KF, Jr., Dunlap, SH, Sueta, CA, și colab. (1996). Relația dintre gen, etiologie și supraviețuire la pacienții cu insuficiență cardiacă simptomatică. J Am Coll Cardiol, 28, 1781-1788.

Deswal, A. și Bozkurt, B. (2006). Comparația morbidității la femei față de bărbați cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție conservată. Am J Cardiol, 97, 1228-1231.

Gottlieb, SS, Khatta, M., Friedmann, E., et al. (2004). Influența vârstei, sexului și rasei asupra prevalenței depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 43, 1542-1549.

Owan, TE, Hodge, DO, Herges, RM, et al. (2006). Tendințe în prevalența și rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată. N Engl J Med, 355, 251-259.

Bhatia, RS, Tu, JV, Lee, DS, et al. (2006). Rezultatul insuficienței cardiace cu fracția de ejecție conservată într-un studiu bazat pe populație. N Engl J Med, 355, 260-269.

Pearson, GD, Veille, JC, Rahimtoola, S., și colab. (2000). Cardiomiopatie peripartum: Recomandări și revizuire a atelierului Institutului Național de Inimă, Plămân și Sânge și Oficiul pentru Boli Rare (Institutele Naționale de Sănătate). JAMA, 283, 1183-1188.

Ntusi, NB și Mayosi, BM (2009). Etiologia și factorii de risc ai cardiomiopatiei peripartum: o revizuire sistematică. Int J Cardiol, 131, 168-179.

Hu, CL, Li, YB, Zou, YG și colab. (2007). Măsurarea troponinei T poate prezice disfuncția ventriculară stângă persistentă în cardiomiopatia peripartum. Heart, 93, 488-490.

Abboud, J., Murad, Y., Chen-Scarabelli, C., şi colab. (2007). Cardiomiopatia peripartum: o revizuire cuprinzătoare. Int J Cardiol, 118, 295-303.

Duran, N., Gunes, H., Duran, I., et al. (2008). Predictorii de prognostic la pacienții cu cardiomiopatie peripartum. Int J Gynaecol Obstet, 101, 137-140.

Fett, JD, Christie, LG, Carraway, RD și colab. (2005). Studiu prospectiv pe cinci ani al incidenței și prognosticului cardiomiopatiei peripartum la o singură instituție. Mayo Clin Proc, 80, 1602-1606.

Elkayam, U., Tummala, PP, Rao, K., et al. (2001). Rezultatele materne și fetale ale sarcinilor ulterioare la femeile cu cardiomiopatie peripartum. N Engl J Med, 344, 1567-1571.

Johnstone, D., Limacher, M., Rousseau, M., et al. (1992). Caracteristicile clinice ale 727 de pacienți în studiile de disfuncție ventriculară stângă (SOLVD). Am J Cardiol, 70, 894-900.

Redfield, MM, Jacobsen, SJ, Burnett, JC, Jr., și colab. (2003). Povara disfuncției ventriculare sistolice și diastolice în comunitate: aprecierea amplorii epidemiei de insuficiență cardiacă I. JAMA, 289, 194-202.

Vasan, RS, Larson, MG, Benjamin, EJ, et al. (1999). Insuficiența cardiacă congestivă la subiecții I cu fracție de ejecție a ventriculului stâng normală versus redusă: prevalență și mortalitate într-o cohortă bazată pe populație. J Am Coll Cardiol, 33, 1948-1955.

Yancy, CW, Fonarow, GC, Albert, NM, și colab. (2009). Influența vârstei pacientului și a sexului de 49 de ani asupra acordării îngrijirii insuficienței cardiace recomandate de ghid în mediile de practică de cardiologie ambulatorie: constatări din IMPROVE HF. Am Heart J, 157, 754-762.e2.

Forman, DE, Cannon, CP, Hernandez, AF, et al. (2009). Influența vârstei asupra managementului insuficienței cardiace: constatări din Get With The Guidelines—Heart Failure (GWTG-HF). Am Heart J, 157, 1010-1017.

Fonarow, GC, Abraham, WT, Albert, NM, și colab. (2009). Diferențele legate de vârstă și de gen în ceea ce privește calitatea îngrijirii și rezultatele pacienților internați cu insuficiență cardiacă (din OPTIMIZE-HF). Am J Cardiol, 104, 107-115.

Societatea de insuficiență cardiacă din America. (2006). Rezumat executiv: HFSA 2006 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail, 12, 10-38.

Garg, R., & Yusuf, S. (1995). Prezentare generală a studiilor randomizate cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei privind mortalitatea și morbiditatea la pacienții cu insuficiență cardiacă. Grup de colaborare privind studiile cu inhibitori ai ECA. JAMA, 273, 1450-1456.

Pfeffer, MA, Swedberg, K., Granger, CG, et al. (2003). Efectele candesartanului asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: Programul CHARM-Overall. Lancet, 362, 759-766.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, și colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienței cardiace cu carvedilol din SUA. N Engl J Med, 334, 1349-1355.

Simon, T., Mary-Krause, M., Funck-Brentano, C., et al. (2001). Diferențele de sex în prognosticul insuficienței cardiace congestive: rezultate din Studiul asupra insuficienței cardiace cu bisoprolol (CIBIS II). Circulation, 103, 375-380.

Ghali, JK, Pina, IL, Gottlieb, SS, et al. (2002). Metoprolol CR/XL la pacienții de sex feminin cu insuficiență cardiacă: analiza experienței în studiul de intervenție randomizat cu eliberare prelungită cu metoprolol în insuficiența cardiacă (MERIT-HF). Circulaţie, 105, 1585-1591.

Efectul digoxinei asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă. (1997). Grupul de Investigare Digitalis. N Engl J Med, 336, 525-533.

Rathore, SS, Wang, Y., & Krumholz, HM (2002). Diferențele bazate pe sex în efectul digoxinei pentru tratamentul insuficienței cardiace. N Engl J Med, 347, 1403-1411.

Adams, KF, Jr., Patterson, JH, Gattis, WA, et al. (2005). Relația dintre concentrația serică de digoxină și mortalitatea și morbiditatea la femei în studiul Digitalis Investigation Group: o analiză retrospectivă. J Am Coll Cardiol, 46, 497-504.

Bristow, MR, Saxon, LA, Boehmer, J., și colab. (2004). Terapia de resincronizare cardiacă cu sau fără un defibrilator implantabil în insuficiența cardiacă cronică avansată. N Engl J Med, 350, 2140-2150.

Pina, IL, Kokkinos, P., Kao, A., et al. (2009). Diferențele inițiale în studiul HF-ACTION în funcție de sex. Am Heart J, 158 (Supliment 4), S16-S23.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB și colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225-237.

Miller, LW, Pagani, FD, Russell, SD și colab. (2007). Utilizarea unui dispozitiv cu flux continuu la pacienții care așteaptă transplantul cardiac. N Engl J Med, 357, 885-896.

Ghanbari, H., Dalloul, G., Hasan, R., et al. (2009). Eficacitatea cardioverter-defibrilatoare implantabile pentru prevenirea primară a morții subite cardiace la femeile cu insuficiență cardiacă avansată; o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. Arch Intern Med, 169, 1500-1506.

Ochiai, Y., McCarthy, PM, Smedira, NG, et al. (2002). Predictorii insuficienței ventriculare drepte severe după inserarea dispozitivului implantabil de asistență ventriculară stângă: analiza a 245 de pacienți. Tiraj, 106, I-198-I-202.

Morgan, JA, Weinberg, AD, Hollingsworth, KW, et al. (2004). Efectul genului asupra supraviețuirii către transplant și posttransplant la pacienții cu dispozitive de asistență ventriculară stângă. J Thorac Cardiovasc Surg, 127, 1193-1195.

Rețeaua de Procurare și Transplant de Organe (bază de date online): http://www.optn.org/latestData/step2.asp? Accesat 24 martie 2008.

Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân. Registre inimii/plămâni: diapozitive (bază de date online): http://www.ishlt.org/registries/slides.asp?slides=heartLungRegistry. Accesat la 9 martie 2010.

CAPITOLUL 50

Strategii emergente în tratamentul insuficienței cardiace

Kumudha Ramasubbu și Anita Deswal

Până acum, toate încercările de a dezvolta o ipoteză unificatoare care să explice sindromul clinic al insuficienței cardiace nu au avut succes atunci când au fost testate în studii clinice la scară largă. Ca rezultat, combinații de abordări farmaceutice au fost utilizate în tratamentul insuficienței cardiace. Strategiile terapeutice actuale se bazează pe tratarea simptomelor pacienților cu diuretice și digitalice, precum și pe antagonismul neurohormonal cu agenți farmacologici, cum ar fi inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), blocanții

receptorilor de angiotensină, antagoniștii receptorilor de aldosteron (vezi capitolele 45 și 46), și în ordinea capitolelor 5 și p-46. antagonizează efectele sistemului renină-angiotensină-aldosteron și respectiv al sistemului adrenergic. În ciuda acestor intervenții farmacologice, insuficiența cardiacă rămâne o boală progresivă cu rate inacceptabil de ridicate de morbiditate și mortalitate. Astfel, sunt necesare abordări terapeutice noi și îmbunătățite în tratamentul insuficienței cardiace.

Acest capitol este o trecere în revistă a unora dintre noile abordări terapeutice care sunt testate în insuficiența cardiacă. Acest capitol se concentrează mai întâi pe noile medicamente care au fost explorate la pacienții cu insuficiență cardiacă. Aceasta este urmată de o discuție despre noi abordări în insuficiența cardiacă de diverse cauze. În mod similar, sa demonstrat că tolvaptanul, un antagonist selectiv al receptorului V1a, crește producția de urină și scade greutatea corporală fără a provoca o scădere semnificativă a funcției renale. funcția ventriculară stângă (LV) deprimată (fracția de ejecție < 40%) a fost repartizată aleatoriu pentru a primi fie tolvaptan oral, fie placebo. După o perioadă mediană de urmărire de 9,9 luni, nu a existat nicio diferență între obiectivele principale duale ale mortalității și mortalității de orice cauză din cauze cardiovasculare sau spitalizării pentru insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, au existat îmbunătățiri ale dispneei, greutății corporale și edemului evaluate de pacient. O creștere semnificativă a nivelului de sodiu a fost observată și la pacienții cu hiponatremie.5,6 Pe baza datelor disponibile, antagoniștii vasopresinei par a fi siguri la pacienții cu insuficiență cardiacă și par să îmbunătățească supraîncărcarea de volum, simptomele de insuficiență cardiacă și hiponatremie fără un impact asupra rezultatelor clinice pe termen lung. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente a aprobat inițierea în spital cu tolvaptan oral pentru tratamentul hiponatremiei hipervolemice și euvolemice în cazul insuficienței cardiace, cirozei hepatice și a sindromului de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic.

Diferiți neurohormoni sunt activați în insuficiența cardiacă ca mecanism compensator. Pe termen lung, suprimarea unor astfel de neurohormoni (sistemul renină-angiotensină-aldosteron și sistemul adrenergic) a dus la atenuarea efectelor nocive ale acestora asupra sistemului cardiovascular și, de asemenea, asupra efectelor clinice, inclusiv mortalitatea. Mai recent, au fost vizați încă doi neurohormoni care sunt activați în insuficiența cardiacă: antagoniștii vasopresinei și antagoniștii endotelinei.

Antagoniști ai vasopresinei

Vasopresina este un hormon peptidic secretat de glanda pituitară posterioară ca răspuns la o reducere a volumului plasmatic și o creștere a osmolalității plasmatice. Prin receptorii de vasopresină 1a (Via) (în celulele musculare netede vasculare) și receptorii de vasopresină 2

(V2) (în canalele colectoare renale), vasopresina determină vasoconstricție și reabsorbție de apă cu hiponatremie rezultată. comparație cu placebo la pacienții cu inimă sistolică

Au fost investigate două abordări farmacologice noi pentru eliminarea lichidelor la pacienții cu insuficiență cardiacă: antagoniști ai adenozinei și ularitida. Aceste noi concepte sunt importante în stabilirea unei mai mari conștientizări și, eventual, a unei mai mari incidențe a sindromului cardiorenal, precum și a rezistenței la diureticele convenționale de ansă și tiazidice.

Antagoniști de adenozină

Adenozina este o nucleozidă purinică care se găsește omniprezent în diferite celule. Adenozina își exercită efectele prin intermediul a patru receptori (A1, A2a, A2b și A3) localizați în rinichi, inimă și vasculatură.8 În insuficiența cardiacă, o atenție deosebită a fost acordată receptorilor A1, care sunt localizați în arteriola aferentă și tubul proximal din rinichi și sunt implicați în vasoconstricția arteriolară aferentă și a nivelului tubular aferente. dovedit a fi crescută în cazul insuficienței cardiace.10 În insuficiența cardiacă, creșterea concentrației de sodiu în tubul distal stimulează un mecanism de feedback la macula densa, ducând la eliberarea de adenozină, care, la rândul său, duce la o creștere a resorbției de sodiu de către tubul proximal și la vasoconstricția arteriolară aferentă și o scădere a ratei de filtrare glomerară (FRG).

Astfel, blocarea receptorului A1, care are ca rezultat vasodilatația arteriolară aferentă, duce la îmbunătățirea RFG și la creșterea diurezei și natriurezei fără activarea feedback-ului tubuloglomerular. Câteva studii clinice mici cu antagonizi A1 la oameni cu ADHF și insuficiență cardiacă cronică au confirmat acest mecanism de acțiune.11’12 Aceste efecte au fost observate chiar și la pacienții cu disfuncție renală mai severă și rezistență la diuretic.11 În plus, în timp ce RFG a scăzut cu 25% în timpul tratamentului cu furosemid, GFR a fost păstrat la pacienții tratați cu A1. Într-un alt studiu, scăderea RFG cauzată de furosemid a fost echilibrată prin adăugarea antagonistului A1 BG-9719.13 În mod similar, alți antagoniști A1 s-au dovedit a crește semnificativ natriureza la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică fără o scădere a funcției renale.14

Într-un studiu mai amplu, faza pilot a studiului randomizat controlat cu placebo a rolofilinei antagonist selectiv al receptorului de adenozină A1 pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă acută și supraîncărcare de volum pentru a evalua Efectul tratamentului asupra congestiei și funcției renale Trial (PROTECT), 301 pacienți spitalizați cu ADHF au fost repartizați aleatoriu pentru a primi una din trei doze de rol de linie sau placebo. Obiectivul principal a fost un compus de succes al tratamentului (îmbunătățirea dispneei), eșecul tratamentului (definit ca readmisia precoce pentru insuficiență cardiacă, agravarea insuficienței cardiace sau insuficiență renală persistentă) și starea neschimbată. Tratamentul cu rolofilină a fost asociat cu o probabilitate mai mare de a obține succes, așa cum evidențiază dispneea îmbunătățită (52,7% față de 37,2%) și o probabilitate mai mică

de a experimenta eșec (16,2% față de 28,2%) în comparație cu placebo. Aceste constatări au atins semnificație statistică doar pentru cea mai mare doză de rolofilină.15 Pacienții cu rolofilină au prezentat o tendință spre o reducere a obiectivului secundar compus al mortalității la 60 de zile și readmisia pentru cauze cardiovasculare sau renale și, de asemenea, o tendință către o creștere mai mică a nivelului creatininei serice. Înrăutățirea funcției renale a apărut la 18% dintre primitorii placebo și doar 8% dintre pacienții cărora li sa administrat doza de 30 mg de rolofilină. Deși există o anumită îngrijorare că rolofilina scade pragul de convulsii, s-a dovedit a fi sigură în acest studiu fără o creștere a evenimentelor adverse în comparație cu placebo. De notat, pacienții cu risc crescut de convulsii au fost excluși din acest studiu, iar celor cu risc intermediar li sa administrat lorazepam profilactic.

În a doua fază a studiului PROTECT, 2033 de pacienți internați cu insuficiență cardiacă au fost repartizați aleatoriu pentru a primi rolofilină sau placebo. Obiectivul principal - care a inclus simptome de insuficiență cardiacă, reinterne pentru insuficiență cardiacă, supraviețuire și insuficiență renală - a fost considerat succes al tratamentului, eșec al tratamentului sau nemodificat. Obiectivul primar nu a fost semnificativ diferit între cele două grupuri.16 Astfel, rezultatele studiului pilot PROTECT nu au fost confirmate în studiul mai mare. Un alt studiu pe subiecți spitalizați cu înrăutățirea funcției renale și insuficiență cardiacă care a necesitat terapie intravenoasă, studiul randomizat controlat cu placebo al KW-3902 pentru subiecții spitalizați cu agravare a funcției renale și insuficiență cardiacă (REACH UP), care evaluează efectul rolofilinei asupra agravării insuficienței cardiace, a deceselor cauzate de insuficiență cardiacă, decese din cauza insuficienței cardiace și a deceselor cauzate de insuficiență cardiacă, insuficiență cardiacă și spitalizare17.

Ularitide

Ularitida este o formă sintetică a urodilatinei, o peptidă natriuretică, care este produsă în tubii renali distali. Ularitida se leagă de receptorii peptidici natriuretici localizați pe celulele ductului colector medular și pe celulele musculare netede vasculare, ceea ce duce la creșterea diurezei, natriurezei și vasodilatației arteriale și venoase.18 Clinic, s-a demonstrat că ularitida induce natriureza și, în același timp, scade concentrațiile plasmatice de renină II, algiotensinonă și algiotensinonă convențională. diuretice.19'20 În cadrul studiului Siguranța și eficacitatea unei perfuzii randomizate intravenoase controlate cu placebo de Ularitide II (SIRIUS II), 221 de pacienți cu ADHF au fost repartizați aleatoriu pentru a primi una dintre cele trei doze de ularitidă sau placebo, în plus față de diureticele de ansă și tiazidice de bază. Subiecții tratați cu ularitidă au prezentat o îmbunătățire a dispneei și a parametrilor hemodinamici (scăderea presiunii capilare pulmonare, reducerea rezistenței vasculare sistemice, scăderea presiunii atriale drepte și creșterea indicelui cardiac fără modificare semnificativă a frecvenței cardiace). Nu s-a observat nicio diferență în debitul de urină între subiecții tratați cu ularitidă și cei cărora li s-a administrat placebo, ceea ce sugerează că mecanismul predominant pentru modificările hemodinamice este vasodilatația. S-a observat o tendință spre rate îmbunătățite ale mortalității la 30 de zile la cei care au primit ularitidă. Cel mai frecvent efect secundar al ularitidei a fost hipotensiunea

arterială, care a fost cea mai proeminentă cu cea mai mare doză. Nu s-a observat o înrăutățire semnificativă a funcției renale.21 Studiul Ularitide Global Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (URGENT), un studiu prospectiv, randomizat, controlat cu placebo, se află în fazele de planificare și este îndreptat spre evaluarea efectului ularitidei la 3000 de pacienți cu ADHF asupra dispneei și morbidității și siguranței, atât în timpul spitalizării, cât și după spitalizare.

INOTROPI

S-a demonstrat că inotropii convenționali, cum ar fi dobutamina și milrinona, îmbunătățesc starea hemodinamică la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică, dar nu par să îmbunătățească rezultatele clinice; de fapt, ele s-au dovedit a fi dăunătoare la acești pacienți.22 Efectele clinice negative au fost atribuite faptului că acești inotropi cresc calciul intracelular și, prin urmare, pot provoca moartea celulelor miocardice și aritmii ventriculare.23 Prin urmare, dezvoltarea altor agenți care ar putea să nu aibă efectele dăunătoare observate cu inotropii convenționali a fost o zonă de interes considerabilă (figura 50).

Sensibilizator de calciu (Levosimendan)

Mai recent, sa pus accentul pe sensibilizatorii de calciu ca agenți de creștere a contractilității. Spre deosebire de inotropii convenționali, sensibilizatorii de calciu sporesc contractilitatea prin creștere

FIGURA 50-1 Mecanismul de acțiune al medicamentelor noi care stimulează contractilitatea. Levosimendan îmbunătățește contractilitatea prin creșterea receptivității miofilamentelor la calciu. Activatorul miozinei cardiace CK 1827-452 stimulează miozin adenozin trifosfataza (ATPaza), crescând astfel generarea de forță. Istaroxima inhibă activitatea ATPazei de sodiu-potasiu a membranei plasmatice și crește activitatea ATPazei de calciu a reticulului sarcoplasmatic/endoplasmatic (SERCA). ADP, adenozin difosfat; ATP, adenozin trifosfat; I-1, inhibitor de protein fosfatază-1; P, fosfat; PLB, fosfolamban; PP1, protein fosfatază; RyR2, receptor de rianodină; TnC, troponina C; TnI, troponina I; TnT, troponin T. (Modificat din Tavares M, Rezlan E, Vostroknoutova I, et al. New pharmacologic therapies for acute heart failure. Crit Care Med 2008; 36[Suppl]:S112-S120.)

reacția miofilamentelor la calciu menținând în același timp concentrația intracelulară de calciu. Astfel, teoretic, sensibilizatorii de calciu nu ar trebui să aibă aceleași efecte adverse ca inotropii convenționali. Cel mai bine studiat sensibilizator la calciu este levosimendanul, care pare să-și exercite acțiunea prin diferite mecanisme: inhibarea fosfodiesterazei III,

creșterea sensibilității la calciu a troponinei C cardiace și stimularea deschiderii canalelor de potasiu-adenozin trifosfat (ATP), ceea ce duce la efectele sale de dilatare24-26. volumul sistologic și pentru a scădea presiunea capilară pulmonară într-o manieră dependentă de doză. Alte efecte includ o creștere a frecvenței cardiace la doze mai mari și o scădere a presiunii arteriale sistemice.27

Levosimendan a fost evaluat la pacienții cu insuficiență cardiacă în două studii mari. În cel de-al doilea studiu randomizat multicentric de evaluare a eficacității levosimendanului intravenos (REVIVE II), 600 de pacienți cu ADHF au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie levosimendan, fie placebo. Obiectivul compozit, care a inclus simptome, starea clinică și evenimentele clinice majore, a fost îmbunătățit semnificativ la pacienții tratați cu levosimendan. Cu toate acestea, utilizarea levosimendanului a fost asociată cu episoade crescute de hipotensiune arterială, tahicardie ventriculară, extrasistole ventriculare, fibrilație atrială și o rată mai mare a mortalității precoce. Cu toate acestea, la 31 și la 90 de zile, ratele mortalității nu au fost semnificativ diferite între cei tratați și cei care au primit placebo.28 În studiul randomizat privind siguranța și eficacitatea Levosimendanului la pacienții cu insuficiență VS din cauza unui infarct miocardic acut (RUSSLAN), 504 pacienți cu infarct miocardic recent și insuficiență cardiacă care au avut nevoie de patru dozaje diferite aleatoriu dan sau placebo timp de 6 ore. Obiectivul principal, care a fost un criteriu final de siguranță al incidenței hipotensiunii arteriale semnificative clinic sau a ischemiei miocardice, nu a fost semnificativ diferit între subiecții tratați cu levosimendan și placebo. Printre obiectivele secundare, administrarea de levosimendan a fost asociată cu o scădere semnificativă a riscului de deces sau agravare a insuficienței cardiace la 6 și 24 de ore după perfuzie și o scădere semnificativă a mortalității la 14 zile. Acest beneficiu de mortalitate care a persistat la 180 de zile de urmărire nu a fost, totuși, semnificativ statistic.29

Au fost efectuate studii clinice randomizate prospective suplimentare pentru a evalua eficacitatea și siguranța levosimendanului în comparație cu placebo la pacienții cu insuficiență cardiacă. În studiul Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO), 203 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu debit scăzut au fost repartizați aleatoriu pentru a primi levosimendan sau dobutamina. Tratamentul cu levosimendan a dus la o îmbunătățire semnificativă a obiectivului primar al stării hemodinamice, măsurată printr-o creștere a debitului cardiac și o scădere a presiunii capilare pulmonare. Mai mult, pacienții tratați cu levosimendan au demonstrat rate de supraviețuire mai bune la 31 de zile decât pacienții tratați cu dobutamina.30

Studiul Calcium Sensitizer or Inotrope or None in Low- Output Heart Failure (CASINO), în care 299 de pacienți cu insuficiență cardiacă cu debit scăzut au fost desemnați aleatoriu pentru a primi levosimendan sau dobutamina, a fost întrerupt prematur din cauza unui beneficiu semnificativ de supraviețuire la pacienții tratați cu levosimendan31. Studiul de sprijin (SURVIVE), 1327 de pacienți cu ADHF au fost repartizați aleatoriu pentru a primi levosimendan sau dobutamina. Obiectivul principal a fost mortalitatea la 180 de zile, iar rezultatele nu au fost diferite între cele două grupuri de tratament. În ceea ce privește efectele adverse, nu a existat o creștere semnificativă a hipotensiunii, a insuficienței

cardiace, a fibrilației atriale sau a tahicardiei ventriculare la primitorii de levosimendan în comparație cu cei primitori de dobutamina.32

Pe scurt, tratamentul cu levosimendan are ca rezultat o îmbunătățire semnificativă a hemodinamicii și a simptomelor la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată. Deși nu s-a observat niciun efect semnificativ asupra supraviețuirii pe termen lung cu levosimendan, studiile au demonstrat o tendință de scădere a supraviețuirii în comparație cu placebo și o tendință de îmbunătățire a supraviețuirii în comparație cu dobutamina.32 În prezent, levosimendanul este aprobat pentru utilizare în tratamentul ADHF în Europa, dar nu și în Statele Unite.

Activatori cardiaci de miozină

Hidroliza ATP de către miozin adenozin trifosfatază (ATPaza) duce la flexia capului miozinei cu deplasarea miozinei în raport cu actina, ceea ce duce la contracția musculară. Activatorii miozinei cardiace stimulează ATPaza miozinei, crescând astfel generarea de forță. În studiile pe animale, s-a demonstrat că activatorii miozinei cardiace cresc scurtarea fracționată a miocitelor, îmbunătățesc funcția cardiacă și îmbunătățesc hemodinamica fără a crește concentrația intracelulară de calciu, atenuând astfel, teoretic, consumul de oxigen miocardic și dezvoltarea aritmiilor. Viteza de vârf de modificare a presiunii în timp (AP/AT), așa cum se observă la alți inotropi. Un studiu de fază I pe 34 de bărbați sănătoși repartizați aleatoriu pentru a primi una dintre cele patru doze de activator cardiac de miozină, CK-1827452, sau placebo, a demonstrat o creștere a funcției sistolice în funcție de doză și o creștere a timpului de ejecție sistolice. Deși CK-1827452 a fost bine tolerat, a condus la o scădere semnificativă a tensiunii arteriale sistolice medii în picioare cu 13 mm Hg (P < 0,0001) și a tensiunii arteriale sistolice în decubit dorsal cu 7 mm Hg (P < 0,05) în comparație cu placebo.35 Într-un studiu de fază II, două cohorte de insuficiență cardiacă stabilă [LVEF] < 40%) au fost tratați cu placebo și trei doze crescătoare de CK-1827452. Tratamentul cu CK-1827452 a fost asociat cu o creștere a timpului de ejecție sistolic și cu îmbunătățirea funcției VS, așa cum a fost evaluată prin ecocardiografie. Medicamentul a fost bine tolerat, cu o scădere a frecvenței cardiace la doze mai mari, dar fără modificări ale tensiunii arteriale.36 Deși rezultatele acestor mici studii preliminare sunt promițătoare, eficacitatea clinică și siguranța activatorilor miozinei cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă rămân de stabilit.

Istaroxima

Istaroxima, un alt agent nou de creștere a contractilității, inhibă ATPaza de sodiu-potasiu și crește activitatea ATPazei de calciu a reticulului sarcoplasmatic/endoplasmatic (SERCA). Activitatea SERCA crescută are ca rezultat acumularea de calciu în miocit în timpul sistolei și extrudarea rapidă a calciului în diastolă, ceea ce duce la o îmbunătățire atât a funcției inotrope, cât și a funcției lusitropice. Studiile la animale cu istaroximă au demonstrat o îmbunătățire a funcției sistolice și diastolice cu modificări reduse ale consumului de oxigen miocardic.37 În primul studiu clinic mai mare pe oameni, care a fost un studiu de fază II, Efectele hemodinamice ale istaroximei la pacienții cu agravare a insuficienței cardiace și

scăderea funcției sistolice LV, au fost spitalizați pentru pacienții sistolici cu HFH ORI1200. eșecul au fost repartizați aleatoriu pentru a primi una dintre cele trei doze de istaroximă sau placebo. Toate dozele de istaroximă au dus la o scădere semnificativă a presiunii capilare pulmonare în comparație cu placebo. Mai mult, tratamentul cu istaroximă a fost asociat cu o scădere semnificativă a frecvenței cardiace și o creștere a tensiunii arteriale sistolice. Pacienții tratați cu cea mai mare doză au prezentat o creștere a indicelui cardiac, o scădere a volumului telediastolic al ventriculului stâng și o îmbunătățire a parametrilor diastolici la ecocardiografie fără o modificare semnificativă a fracției de ejecție a ventriculului stâng. Nu au fost observate efecte adverse majore.38 Deși aceste rezultate sunt încurajatoare, efectul istaroximei asupra rezultatelor clinice și de siguranță pe termen scurt și lung rămâne de determinat.

MODULATORI METABOLICI

În inima umană sănătoasă, ATP este produs din acizi grași liberi (FFA) în 70% din timp și din glucoză și alți carbohidrați în 30% din timp.39 Metabolismul FFA are ca rezultat o producție mai mare de ATP, deși la un cost mai mare al utilizării oxigenului, decât al glucozei. Mai mult, în timpul ischemiei, metabolismul FFA este alterat, rezultând o producție mai mare de lactat, care la rândul său poate duce la acidoză tisulară și la scăderea contractilității miocitelor40-41 (Figura 50-2). Astfel, în condiții hipoxice sau ischemice, o trecere de la FFA la utilizarea glucozei ar fi mai eficientă din punct de vedere metabolic pentru inimă.42 Cu toate acestea, în situații de ischemie cardiacă, precum și insuficiență cardiacă, oxidarea FFA este crescută și consumul de glucoză este scăzut, ceea ce are ca rezultat un mediu ineficient metabolic, care poate promova în continuare ischemia și poate înrăutăți în continuare agenții miocardici care creează o funcție metabolică mai eficientă a energiei4. metabolismul prin creșterea glucozei și scăderea utilizării FFA.

Cel mai bine studiat modulator metabolic până în prezent este perhexilina. Prin inhibarea enzimei carnitin palmitoil transferaza-1, perhexilina reduce transportul mitocondrial de FFA,44 ceea ce duce la creșterea metabolismului glucozei. În anii 1970, perhexilina a fost folosită cu succes pentru tratamentul anginei pectorale. Cu toate acestea, utilizarea sa a scăzut rapid după raportările de hepatotoxicitate și neurotoxicitate la pacienții care metabolizau perhexilina lent.45 Dereglarea metabolică observată în insuficiența cardiacă a ridicat posibilitatea ca perhexilina să poată beneficia teoretic pacienților cu insuficiență cardiacă prin direcționarea producției de energie către un substrat mai eficient metabolic: glucoza. Într-un studiu mic, 56 de pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică de clasă funcțională II sau III cronică a Asociației Inimii din New York (NYHA) au fost repartizați aleatoriu pentru a primi perhexilină sau placebo. După 8 săptămâni, pacienții tratați cu perhexilină au demonstrat o creștere semnificativă a funcției VS și consumul maxim de oxigen la efort în comparație cu primitorii placebo. Nu au existat dovezi de hepatotoxicitate sau neurotoxicitate la acest grup mic de pacienți.46

Trimetazidină

Un al doilea medicament, trimetazidina, inhibă 3-cetoacil coenzima A tiolaza cu lanț lung, care este implicată în oxidarea FFA și, prin urmare, crește consumul de glucoză miocardică.47 A fost utilizat ca antianginos și, mai recent, investigat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Rezultatele mai multor studii mici asupra pacienților cu cardiomiopatie ischemică au sugerat că trimetazidina poate avea un efect benefic asupra conservării sau îmbunătățirii funcției VS. Fragasso și asociații48 au repartizat aleatoriu 55 de pacienți cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică (clasele funcționale II până la IV NYHA) pentru a primi trimetazidină sau placebo în plus față de tratamentul convențional al insuficienței cardiace. După o perioadă medie de urmărire de 13 luni, pacienții tratați cu trimetazidină au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale capacității de efort, ale clasei funcționale NYHA și ale FEVS și o scădere a volumului final-sistolic al VS în comparație cu primitorii placebo. Nu s-a observat o creștere a evenimentelor adverse la pacienții tratați cu trimetazidină.

Ranolazină

Un al treilea agent antianginos, ranolazina, modifică curentul de sodiu tardiv transcelular, ceea ce duce la o scădere a supraîncărcării intracelulare de calciu.49 Ranolazina pare, de asemenea, să promoveze o creștere a oxidării glucozei și o reducere a oxidării FFA50, cu o scădere semnificativă a ischemiei și anginei pectorale. ventriculul stâng și în funcția VS.52-53 Încă lipsesc studiile la om. La pacienții cu insuficiență cardiacă și fracțiune de ejecție conservată, efectul ranolazinei asupra parametrilor ecocardiografici ai disfuncției diastolice este investigat într-un mic studiu clinic.17

L-carnitină

L-carnitina este un cofactor esențial în metabolismul FFA. Previne acumularea de FFA, previne producția de acid lactic și pare să îmbunătățească consumul de glucoză.54 Deficiența de L-carnitină a fost asociată cu dezvoltarea cardiomiopatiei.55 S-a demonstrat că suplimentarea cu L-carnitină îmbunătățește capacitatea de efort la pacienții cu boală coronariană și angină pectorală. presiunea capilară pulmonară.57 În prospect mic, randomizat

studiile efectuate la pacienții cu insuficiență cardiacă, suplimentarea cronică cu L-carnitină a fost asociată cu o creștere a capacității de efort și consumul maxim de oxigen. Ecocardiografia a demonstrat o reducere semnificativă a dimensiunilor VS și îmbunătățirea funcției VS.57-59

Pe scurt, deși conceptul de modulare metabolică pentru tratamentul insuficienței cardiace pare promițător, eficacitatea și siguranța acestei abordări necesită confirmare în studii mai mari.

AGENȚI IMUNOMODULATORI

Statine (vezi capitolele 11 și 24)

Statinele scad nivelul colesterolului prin inhibarea 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) reductazei, enzima limitatoare de viteză din calea de sinteză a colesterolului (Figura 50-3). În plus față de proprietățile lor hipolipemiante, statinele au fost raportate că au efecte non-lipidice sau pleiotrope care pot avea efecte benefice asupra activării neurohormonale și remodelării cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă. Numeroase analize retrospective ale datelor din studiile clinice și ale datelor observaționale au evidențiat un beneficiu semnificativ legat de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă care au fost tratați cu statine. Mai mult, studiile prospective mai mici în care au fost evaluate efectele statinelor asupra mortalității, precum și obiectivele clinice de non-mortalitate (parametri ecocardiografici și biomarkeri ai inflamației), au ilustrat, de asemenea, efectele benefice ale statinelor în insuficiența cardiacă.60

Cu toate acestea, două studii prospective mari de tratament cu statine la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică au contestat aceste constatări. În cadrul studiului multinațional controlat cu rosuvastatină în insuficiența cardiacă (CORONA), 5011 pacienți cu insuficiență cardiacă de origine ischemică din clasele funcționale II până la IV NYHA au fost repartizați aleatoriu pentru a primi 10 mg de rosuvastatină pe zi sau placebo. Pe o perioadă mediană de urmărire de 32,8 luni, tratamentul cu rosuvastatină nu a conferit un beneficiu semnificativ în ceea ce privește obiectivul primar, un compozit de deces din cauze cardiovasculare, infarct miocardic nonfatal și accident vascular cerebral nonfatal sau cu privire la mai multe obiective secundare, inclusiv mortalitatea de toate cauzele și evenimentele coronariene. A existat o reducere semnificativă, dar modestă, a internărilor în spital pentru evenimente cardiovasculare și, conform unei analize post-hoc, a evenimentelor ischemice nonfatale.61

În al doilea studiu, Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Heart Failure (GISSI-HF), 4574 de pacienți cu insuficiență cardiacă cronică din clasele funcționale II până la IV NYHA au fost repartizați aleatoriu pentru a primi rosuvastatină, 10 mg sau placebo. Spre deosebire de CORONA, 60% dintre pacienții din GISSI-HF au avut cardiomiopatie nonischemică. La 3,9 ani, cele două obiective coprimare, timpul până la deces și timpul până la deces sau spitalizare din motive cardiovasculare, nu au fost semnificativ diferite între pacienții care au luat rosuvastatină și cei care au primit placebo.62

Statinele pot avea un efect neutru la pacienții cu insuficiență cardiacă deoarece pot să nu modifice mecanismele patologice ale insuficienței cardiace, efectele lor nefavorabile le pot neutraliza efectele benefice, iar efectele specifice statinei pot

FIGURA 50-3 Calea mevalonatului conduce la sinteza colesterolului. Produșii intermediari importanți din calea mevalonatului includ izoprenoide, cum ar fi farnesil pirofosfat și geranilgeranil pirofosfat, care au fost legate de activarea

semnalizării mediate de Ras și Rho. Inhibitorii 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzimei A (HMG-CoA) reductazei scad sinteza izoprenoidelor precum si a colesterolului, prin blocarea HMG-CoA reductazei. PP, pirofosfat. (Din Ramasubbu K, Mann DL: The emerging role of statins in the treatment of heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;47:342-344; and Dimmeler S, Mann D, Zeiher AM, et al. Emerging therapies and strategies in the treatment of heart failure. În Libby P, Bonow, Bonow, editorul DL, Braundn, DL, boala cardiacă, et al. Philadelphia, 2008, Elsevier, pp. 697-715.)

fi variabil. Conform rezultatelor CORONA și GISSI-HF, statinele nu trebuie inițiate la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică decât dacă acest lucru este indicat de profilul lipidic al acestora. La pacienții cu insuficiență cardiacă cronică rezultată din cardiomiopatie ischemică, dovezile nu susțin inițierea statinelor pentru insuficiență cardiacă decât în cazul ischemiei sau când este indicat de ghidurile actuale pentru lipide.

Acizi grași polinesaturați (vezi capitolele 11 și 24)

Mici studii au evidențiat efecte benefice ale acizilor grași polinesaturați n-3 (PUFA) în bolile cardiovasculare, în afară de efectele lor favorabile asupra profilului lipidic. Aceste beneficii au fost atribuite efectelor lor benefice asupra inflamației, funcției endoteliale, tensiunii arteriale, ritmului cardiac, tonusului autonom și funcției ventriculare. La pacienții cu boli cardiovasculare și cu risc crescut de aritmii ventriculare, s-a demonstrat că suplimentarea cu PUFA are ca rezultat o scădere a aritmiilor ventriculare. au demonstrat o reducere cu 20% a mortalității, în mare parte atribuită unei scăderi a morții subite.64

Pe baza acestor constatări, cercetătorii din studiul GISSI-HF au repartizat aleatoriu 6975 de pacienți cu insuficiență cardiacă din clasa funcțională II până la IV NYHA pentru a primi PUFA sau placebo (FEVS medie = 33%). După o perioadă medie de urmărire de 3,9 ani, pacienții cărora li s-a administrat PUFA au prezentat o îmbunătățire mică, dar semnificativă a ratelor mortalității (hazard ratio ajustat, 0,91; interval de încredere 95,5%, 0,833 până la 0,998; P = 0,041) și a ratelor de mortalitate sau de internare pentru tulburări cardiovasculare. Interesant a fost că reducerea mortalității a fost determinată în mare măsură de o reducere a decesului presupus din aritmie. Mai mult, anchetatorii au demonstrat că administrarea de AGPI la pacienţii cu insuficienţă cardiacă nu a determinat o creştere a evenimentelor adverse.65 Astfel, administrarea de AGPI la pacienţii cu insuficienţă cardiacă este rezonabilă, cu eficacitate modestă şi un profil de siguranţă bun.

TERAPIA GENICA

Terapia genică reprezintă încă o altă abordare terapeutică nouă potențială pentru tratamentul insuficienței cardiace. Terapia genică implică manipularea expresiei sau a funcției genelor în scopul tratamentului unei anumite boli. Transferul genelor poate duce fie la exprimarea și înlocuirea unui produs genetic lipsă, fie la supraexprimarea unei gene native sau străine al cărei produs poate preveni sau inversa un proces de boală. Această manipulare genetică poate fi realizată fie prin introducerea de ADN străin care codifică o

transgenă activă biologic în celule, fie prin transfecția de lanțuri scurte de acizi nucleici, cunoscute sub denumirea de „deoxinucleotide”, care modifică expresia genei endogene în celulele țintă.

Pentru ca orice aplicare a terapiei genice să aibă succes clinic, trei elemente sunt esențiale66: În primul rând, este necesar un vector sau un sistem de ambalare pentru a furniza materialul genetic. Vectorii pot fi distinși ca vectori virali și nevirali. Până acum, pentru bolile cardiace, vectorii virali par a fi cei mai eficienți în atingerea unor niveluri ridicate de exprimare a genei trans în celulele postmitotice, cum ar fi cardiomiocitele. Acești vectori includ adenovirusuri recombinante și virusuri adeno-asociate.67-68 În al doilea rând, este important ca vectorul să fie livrat în mod adecvat la țesuturile afectate. Au fost descrise numeroase tehnici pentru transferul de gene cardiace in vivo, incluzând livrarea cateterului intracoronar, livrarea intramiocardică, tehnici de injecție pericardică și injecții prin catetere introduse prin apexul ventricular stâng în timp ce aorta și arterele pulmonare sunt încrucișate. Fiecare tehnică are avantaje și dezavantaje66 (Figura 50-4). În al treilea rând, identificarea adecvată a genei țintă este crucială. Pentru tratamentul insuficienței cardiace, ținte promițătoare care au fost centrul cercetării transferului de gene au inclus gene implicate în sistemul miocardic de manipulare a calciului, sistemul de semnalizare p-adrenergic și căile care afectează apoptoza cardiomiocitelor, așa cum este rezumat în paragrafele care urmează.

FIGURA 50-4 Diferite tehnici pentru transferul genelor cardiace in vivo. A, perfuzie coronariană. B, Injecție intramiocardică. C, injecție pericardică. D, clamping aortic. E, clamparea încrucișată a aortei și a arterei pulmonare. IVC, vena cavă inferioară, SVC, vena cavă superioară. (Modificat din Hajjar RJ, del Monte F, Matsui T, et al. Prospects for gene therapy for heart failure. Circ Res 2000;86:616-621; și Dimmeler S, Mann D, Zeiher AM, și colab. Emerging therapies and strategies in the treatment of heart failure. În Libby P, Mann, Bonow editors, Heart et al. boala, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp. 697-715.)

Sistem de semnalizare P-adrenergic (vezi capitolul 10)

Se știe că receptorul p-adrenergic (P-AR) joacă un rol critic în mediarea stării inotrope a inimii. Modificările sistemului p-AR miocardic preced și însoțesc dezvoltarea insuficienței cardiace la om. Aceste modificări includ reglarea descendentă a p-AR, decuplarea funcțională a p-AR rămase din sistemele de mesager al doilea, niveluri crescute de proteine G inhibitoare care atenuează semnalizarea p-AR și reglarea în sus a kinazei p-AR 1 (p-ARK1), care pare să joace un rol important în reglarea scăderii p-AR în inima

supraexprimată în mi-702 transgenă. miocardul a demonstrat o contractilitate foarte sporită fără stări patologice manifeste.71 Această manipulare genetică a creat un interes considerabil în transferul genei p-AR în miocardul eșuat ca intervenție terapeutică. S-a demonstrat că transferul de gene adenovirale al p2-AR uman și al inhibitorului p-ARK1 are ca rezultat o semnalizare îmbunătățită a p-AR în miocite într-un model de insuficiență cardiacă de iepure. Modelele de insuficiență cardiacă de iepure au dus la restabilirea semnalizării p-AR, precum și la inversarea disfuncției ventriculare.75 De notat, stimularea excesivă a semnalizării p-AR (p1 și p2) poate duce, de asemenea, la activarea căilor de semnalizare dezadaptative în inimă, precum și la moartea miocitelor și insuficiența cardiacă.70,77.

Sistemul de manipulare a calciului (vezi capitolul 4)

Îmbunătățirea contractilității miocardice prin manipularea nivelurilor de calciu intracelular a fost, de asemenea, o țintă a cercetării terapiei genice (Figura 50-5). În inimile care suferă de insuficiență, suprimarea activității ATPazei de calciu a reticulului sarcoplasmatic/endoplasmatic (SERCA) sau o reducere a proteinei SERCA pare să contribuie la anomaliile de manipulare a calciului și contracția miocardului. a fost însoțită de o îmbunătățire a funcției miocardice sistolice și diastolice.79-82 În plus, transferul de gene al SERCA la șobolanii cu insuficiență cardiacă a dus la o supraviețuire îmbunătățită, precum și la îmbunătățirea potențialului energetic al inimii în deficiență.83 Transferul genic in vitro al SERCA în cardiomiocite umane de la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal a dus la o creștere a expresiei și relaxare a insuficienței cardiace, o creștere a contracției și o creștere a activității pompei cardiace. viteze.79

Fosfolambanul este o proteină sarcomică care reglează activitatea SERCA.84 Rezultatele mai multor studii au sugerat că un raport anormal dintre fosfolamban și SERCA contribuie în mod semnificativ la anomaliile de manipulare și contracție a calciului observate în miocardul ventricular defect.00,85. după transferul de gene al S100A1 (o proteină care leagă calciul), efectele benefice asupra contractilității cardiace, inclusiv manipularea normalizată a calciului și activitatea SERCA îmbunătățită, au fost observate în modelele experimentale și umane de insuficiență cardiacă.87

Supraviețuirea cardiomiocitelor (vezi capitolul 6)

Markeri morfologici și biologici ai morții celulare programate (apoptoză) au fost identificați în insuficiența cardiacă umană, ceea ce sugerează că aceste căi pot contribui la pierderea cardiomiocitelor și la disfuncția cardiacă în insuficiența cardiacă.88 Capacitatea de a bloca apoptoza cardiomiocitelor prin

Transferul de gene somatice este, prin urmare, un alt domeniu de investigație în curs.89-90. Transferul de gene care duce la supraexprimarea Bcl-2, o genă antiapoptotică, s-a dovedit că inhibă apoptoza cardiomiocitelor indusă de p53.91 În mod similar, transferul de gene al fosfoinozitid 3-kinazei și a proteinelor kinazei a fost demonstrat, atât la blocarea enzimatică a antipoptotică B. apoptoza cardiomiocitelor in vitro.92 Într-un model de iepure,

transducția celulelor cu gena pentru p35, un inhibitor al caspazei-3, a atenuat dezvoltarea insuficienței cardiace.90 Dezvoltarea insuficienței cardiace după infarctul miocardic este asociată cu pierderea cardiomiocitelor funcționale și înlocuirea cu un țesut cicatricial bogat în fibroblaste. Aceasta a dus la încercarea de a transforma genetic fibroblastele cardiace în cardiomiocite funcționale.93

Astfel, utilizarea terapiei genice pentru prevenirea și tratamentul insuficienței cardiace este foarte promițătoare. Cu toate acestea, mai sunt multe de făcut înainte ca rezultatele acestor studii investigative de bază să poată fi aplicate terapiei genetice clinice la oamenii cu insuficiență cardiacă.

Două studii clinice sunt în curs de desfășurare în care cercetătorii evaluează transferul de gene al SERCA la pacienții cu insuficiență cardiacă. Rezultatele sunt foarte așteptate. Hajjar și colegii94 au conceput un studiu de fază I/II de administrare intracoronară a virusului adeno-asociat serotip 1 (AAV1) și SERCA2a la pacienții cu insuficiență cardiacă, în care pacienții vor fi supuși inițial administrării deschise a diferitelor doze de AAV1/SERCA2a. Într-o a doua etapă, pacienții vor fi repartizați aleatoriu să primească diferite doze de AAV1/SERCA2a sau placebo într-un mod dublu-orb. Într-un al doilea studiu, 17 cercetători evaluează siguranța și eficacitatea administrării AAV6/SERCA2a la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică care sunt supuși plasării de dispozitive de asistență ventriculară stângă.

ALTE TERAPII NOIVE

Sildenafil

Sildenafilul este un inhibitor selectiv al fosfodiesterazei de tip 5. Prin urmare, crește nivelurile de guanozin monofosfat ciclic (cGMP), ceea ce duce la activarea proteine kinazelor dependente de cGMP care mediază relaxarea mușchilor netezi vasculari și, prin urmare, vasodilatația.95 Date mai noi implică rolul protein kinazelor dependente de cGMP în inversarea hipertrofiei ventriculare prin inhibarea semnalului hipertrofiei din aval (fig.5906).

Sildenafilul s-a dovedit a fi benefic în tratamentul pacienților cu hipertensiune pulmonară prin scăderea presiunii arterelor pulmonare fără a avea un efect semnificativ asupra presiunilor sistemice. Dezvoltarea hipertensiunii pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă rezultate mai proaste și poate fi o contraindicație la terapii precum transplantul cardiac.97

Sildenafilul a fost evaluat pentru tratamentul insuficienței cardiace sistolice în studii clinice mici. Lewis și asociații98 au evaluat efectul acut al sildenafilului asupra hemodinamicii cardiace invazive, a schimbului de gaze și a ventriculografiei cu radionuclizi de prim pasaj în repaus și în timpul efortului la 13 pacienți cu insuficiență cardiacă clasa III NYHA. Administrarea de sildenafil a fost asociată cu scăderea presiunii arteriale pulmonare în repaus, a rezistenței vasculare sistemice și a rezistenței vasculare pulmonare și cu o creștere a indicelui cardiac în repaus, fără a modifica presiunea arterială medie, frecvența

cardiacă sau presiunea capilară pulmonară. În timpul efortului, sildenafilul a redus presiunea arterială pulmonară și rezistența vasculară pulmonară. Mai mult, consumul maxim de oxigen (Vo2max) a crescut, răspunsul ventilator la debitul de dioxid de carbon (panta Ve/Vco2) a scăzut și fracția de ejecție a ventriculului drept a crescut după administrarea de sildenafil. Astfel, anchetatorii au reușit să demonstreze că sildenafilul are un efect vasodilatator pulmonar selectiv cu un efect redus asupra tensiunii arteriale sistemice, frecvenței cardiace și presiunii capilare pulmonare. Efectul vasodilatator pulmonar duce la o creștere a funcției ventriculului drept și, posibil ca urmare, la o creștere a debitului cardiac.98 Creșterea debitului cardiac, împreună cu alte mecanisme, poate să fi contribuit la îmbunătățirea capacității de efort. De remarcat, celălalt vasodilatator pulmonar selectiv, oxidul nitric inhalat, are dezavantajul de a crește presiunea capilară pulmonară și de a induce edem pulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă.99

Într-un alt studiu, Bussotti și colegii100 au evaluat efectele acute ale sildenafilului asupra mecanicii pulmonare în repaus și în timpul efortului prin administrarea de doze de 25 mg și 100 mg de sildenafil la 22 de pacienți de sex masculin cu insuficiență cardiacă sistolică (clasa II sau III NYHA). Administrarea de sildenafil a fost asociată cu îmbunătățiri ale perfuziei pulmonare, difuziei gazelor și mecanicii pulmonare.

Au fost efectuate studii ulterioare pentru a examina eficacitatea cronică a sildenafilului la pacienții cu insuficiență cardiacă.

FIGURA 50-6 Sildenafil și hipertrofie. Sildenafilul crește guanozin monofosfatul ciclic intracelular (cGMP) prin inhibarea fosfodiesterazei 5 (PDE5A). Apoi cGMP activează protein kinaza de tip 1 dependentă de cGMP (PKG-1). PKG-1, la rândul său, inhibă mai multe căi de semnalizare în aval care promovează hipertrofia. Akt, Protein kinaza B; CaMK, protein kinaze dependente de calciu/calmodulină; CN, calcineurină; eNOS, oxid nitric sintază endotelial; GPCR, receptor cuplat cu proteina G; Gq, proteină G heterotrimerică; GSK3, glicogen sintaza kinaza 3; iNOS, sintaza de oxid nitric inductibil; IRAG, proteină asociată receptorului I de inozitol 1,4,5-trifosfat; nNOS, oxid nitric sintază neuronală; MAPK, protein kinază activată de mitogen; MEF2, factorul de amplificare a miocitelor 2; MKP-1, protein kinaza fosfataza-1 activată de mitogen; NFAT, factorul nuclear al celulelor T activate; NO, oxid nitric; PI3Ky, fosfoinozitid 3-kinaza y; PLB, fosfolamban; PP1M, miozin fosfatază; RGS2, regulator al semnalizării proteinei G 2; RyR, receptor de rianodină; SER-CA, reticulul sarcoplasmatic/endoplasmatic adenozin trifosfatază de calciu; sGC, guanilat ciclază solubilă; SR, reticul sarcoplasmatic; TF, factori de transcripție. (Din Mendelsohn, ME: Viagra: now mending hearts. Nat Med 2005;11[2]:115-11 6.)

Lewis și asociații98 au repartizat aleatoriu 34 de pacienți cu insuficiență cardiacă din clasa funcțională II sau III NYHA (LVEF < 40%) și hipertensiune pulmonară (tensiune arterială pulmonară medie > 25 mm Hg) pentru a primi 12 săptămâni de tratament cu sildenafil sau placebo. Pacienții tratați cu sildenafil au demonstrat o creștere semnificativ mai mare a Vo2max și o rezistență vasculară pulmonară în repaus semnificativ mai scăzută. Restul parametrilor hemodinamici de repaus nu au diferit semnificativ între pacienții tratați cu sildenafil și placebo. În timpul exercițiilor fizice, pacienții tratați cu sildenafil au prezentat o scădere semnificativă a rezistenței vasculare pulmonare și creșteri ale volumului și debitul cardiac, în comparație cu primitorii placebo. Mai mult, pacienții tratați cu sildenafil au demonstrat o creștere semnificativă a fracției de ejecție a ventriculului drept în repaus și în timpul efortului, dar nicio modificare a dimensiunii VS sau a FEVS. În ceea ce privește simptomele, scorul Minnesota Living with Heart Failure și clasa funcțională NYHA s-au îmbunătățit semnificativ la pacienții tratați cu sildenafil. Ratele evenimentelor adverse au fost similare în cele două grupuri, cu excepția durerilor de cap, care au fost mai frecvente la pacienții tratați cu sildenafil. Lewis și asociații au concluzionat că la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică cu hipertensiune pulmonară, administrarea prelungită de sildenafil a scăzut în siguranță rezistența vasculară pulmonară, a îmbunătățit funcția ventriculului drept și, posibil, ca urmare a acestor apariții, a condus la o creștere a volumului și a debitului cardiac. În plus, sildenafilul a îmbunătățit semnificativ Vo2max.98 Aceste constatări în sine sunt foarte valoroase, dar sunt și importante în contextul siguranței: Sildenafilul poate fi utilizat în siguranță la pacienții cu insuficiență cardiacă și hipertensiune pulmonară, spre deosebire de alte vasodilatatoare pulmonare. În contrast, antagonistul endotelinei bosentan a fost asociat cu retenția de lichide și eșecul de a îmbunătăți simptomele insuficienței cardiace101, iar analogul prostaciclinei epoprostenol a fost asociat cu o mortalitate crescută, în special la pacienții cu boală coronariană.102

Cercetătorii dintr-un al doilea studiu au evaluat, de asemenea, efectul cronic al sildenafilului asupra hemodinamicii, precum și a dinamicii exercițiilor fizice. Guazzi și colegii103 au repartizat aleatoriu 46 de bărbați cu insuficiență cardiacă clasa funcțională II sau III NYHA (prezența hipertensiunii pulmonare nu a fost necesară pentru includere) pentru a primi sildenafil sau placebo. La 3 și 6 luni, pacienții tratați cu sildenafil au demonstrat o reducere a presiunii arteriale pulmonare sistolice, o reducere a efectului ergoreflex asupra ventilației, o îmbunătățire a pantei de producție de Vco2 și Vo2max și îmbunătățiri ale scorului de dificultăți respiratorii și vasodilatație mediată de flux. Îmbunătățirea eficienței exercițiului a fost atribuită îmbunătățirii hemodinamicii cardiopulmonare și îmbunătățirii sensibilității reflexului ergoventilator (un reflex care cuplează mecanoreceptorii sau chemoreceptorii, sau ambii, în exercitarea mușchilor scheletici la controlul ventilației), care, la rândul său, a fost posibil rezultatul îmbunătățirii perfuziei mușchilor scheletici.

Creșterea debitului cardiac cu tratamentul cu sildenafil a fost atribuită în mare măsură unei îmbunătățiri a funcției ventriculului drept (care rezultă din scăderea presiunii în artera pulmonară) și unei scăderi a rezistenței vasculare sistemice. Mai multe observații susțin conceptul că sildenafilul are proprietăți inotrope pozitive. La pacienții cărora li s-a administrat oxid nitric inhalat cu reduceri comparabile ale rezistenței vasculare pulmonare,

o creștere a debitului cardiac nu a fost observată în comparație cu sildenafil.104 Mai mult, Nagendran și asociații105 au confirmat o lipsă a fosfodiesterazei de tip 5 în miocardul ventricularului drept uman normal, dar au putut demonstra prezența acesteia în ventricul drept hipertrofiocardic. În plus, au reușit să arate un efect inotrop pozitiv cu inhibarea fosfodiesterazei de tip 5 în acest țesut. Mecanismul inotropiei pozitive rămâne de elucidat.

Mai mult, date noi interesante sugerează că protein kinazele dependente de cGMP sunt implicate în inversarea hipertrofiei miocardice și în îmbunătățirea ulterioară a funcției ventriculare; astfel, inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5 pot avea un rol în tratamentul hipertrofiei ventriculare și remodelării inverse. Într-un model animal de hipertrofie ventriculară indusă de suprasolicitarea presiunii, administrarea de sildenafil a prevenit dezvoltarea hipertrofiei ventriculare și, la animalele cu hipertrofie stabilită, a inversat hipertrofia. Mecanismele postulate sunt manipularea îmbunătățită a calciului, creșterea indusă de sildenafil a concentrației de cGMP și, astfel, creșterea activității protein kinazei dependente de cGMP, care, la rândul său, pare să conducă la o scădere a semnalizării hipertrofiei în aval. În același timp, animalele tratate cu sildenafil au prezentat o îmbunătățire a funcției sistolice ventriculare.96-106

Aceste descoperiri sunt foarte încurajatoare și sugerează că sildenafilul poate scădea cu succes și în siguranță presiunea arterei pulmonare la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice și poate îmbunătăți simptomele și capacitatea de efort chiar și la pacienții cu inimă.

insuficiență dar fără hipertensiune pulmonară semnificativă.103 Sunt necesare studii clinice prospective mai mari pentru a confirma aceste constatări și pentru a evalua beneficiul acestui agent asupra rezultatelor morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică. Mai mult, dovezile că sildenafilul poate inversa hipertrofia sugerează că poate avea un rol în tratamentul insuficienței cardiace diastolice, așa cum este analizat în detaliu în capitolul 48.

Inhibitor al curentului If în nodul sinoatrial (Ivabradină)

Ivabradina este un agent nou care scade selectiv ritmul cardiac prin modificarea curenților electrici din nodul sinusal. Este un inhibitor al curentului If în nodul sinoatrial, ceea ce duce la o scădere a frecvenței cardiace fără a afecta tensiunea arterială, contractilitatea și alte aspecte ale conducerii intracardiace.107-110 Utilizarea ivabradinei la pacienții cu boală coronariană și disfuncție sistolică VS se bazează pe experiența că o frecvență cardiacă ridicată este asociată cu o mortalitate crescută la pacienții cu boală coronariană și beneficiază semnificativ de mortalitate coronariană. pacienţii cu insuficienţă cardiacă sistolică VS care sunt trataţi cu p-blocante.111-112 Mai mult, analizele retrospective ale mai multor studii cu p-blocante la pacienţii cu insuficienţă cardiacă au demonstrat că reducerea frecvenţei cardiace era predictivă pentru supravieţuire. Acest rezultat este atribuit parţial scăderii cererii miocardice de oxigen cu frecvenţă cardiacă mai scăzută.113

În studiul „Evaluarea morbidității-mortalității a inhibitorului I(f) ivabradină la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculă stângă” (BEAUTIFUL), 10.917 pacienți cu boală

coronariană și FEVS de 40% sau mai mică (~60% au fost clasificați ca fiind clasa funcțională II NYHA) sau au fost clasificați aleatoriu în clasa funcțională II NYHA. La 12 luni, ivabradina a redus frecvența cardiacă cu 6 bătăi/minut, în comparație cu placebo. Cu toate acestea, ivabradina nu a avut nici un efect asupra obiectivului primar (un obiectiv compozit de deces cardiovascular, spitalizare pentru infarct miocardic acut și spitalizare pentru insuficiență cardiacă nou-apariție sau agravare) sau asupra vreunuia dintre obiectivele secundare (inclusiv mortalitatea de toate cauzele și internările pentru agravarea insuficienței cardiace). De notat, analiza subgrupurilor nu a demonstrat nicio diferență între subiecții cu clase funcționale I și II NYHA și cei cu insuficiență cardiacă clasa III sau la pacienții cu FEVS de 35% sau mai mare față de FEVS mai mică de 35%. Mai mult, o analiză de subgrup prespecificată a pacienților cu inimi de 75 bpm sau mai mare nu a evidențiat nicio diferență semnificativă în obiectivul primar; cu toate acestea, a demonstrat o scădere a spitalizărilor pentru infarct miocardic fatal și nefatal și revascularizare coronariană.114 În ceea ce privește insuficiența cardiacă, efectele neutre ale ivabradinei în acest studiu ar putea fi explicate de un potențial beneficiu la pacienții mai simptomatici (majoritatea pacienților din studiu au avut clasele I și II NYHA) și faptul că nu sunt neapărat legate de calitățile inhibitoare ale insuficienței cardiace. responsabil pentru beneficiile legate de mortalitate și morbiditate observate cu acești agenți. Studiul SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the If Inhibitor Ivabradine Trial) a randomizat 6558 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa II-IV NYHA, o FEVS <35%, o frecvență cardiacă în repaus > 70 bpm și o spitalizare pentru insuficiență cardiacă în anul precedent pentru a primi fie placebo, fie ivabradină, cu doze inițiale de maxim 5 mg pe zi, cu o doză inițială maximă de 5 mg. doza de 7,5 mg de două ori pe zi pentru a obține o frecvență cardiacă în repaus de 50 până la 60 bpm.114a Toți pacienții primeau medicamente standard pentru insuficiență cardiacă, inclusiv inhibitori ECA sau blocanți ai receptorilor de angiotensină, beta-blocante, antagoniști aldosteronului și diuretice. Obiectivul principal al studiului a fost un compus de deces cardiovascular sau internare la spital pentru agravarea insuficienței cardiace. Pe o perioadă medie de urmărire de 23 de luni, pacienții care au luat ivabradină au prezentat o reducere semnificativă (p < 0,001) a decesului cardiovascular sau a spitalizării pentru agravarea insuficienței cardiace în comparație cu grupul de control (HR 0-82, 95% CI 0-75-0-90). Efectele au fost determinate în primul rând de o reducere a spitalizărilor pentru agravarea insuficienței cardiace (21% placebo față de 16% ivabradină; HR 0-74, 0-66-0-83; p <0-0001), în timp ce impactul general asupra decesului cardiovascular a fost mai puțin puternic (5% placebo față de 3% ivabradină = 3% ivabradină; 0-014). Interesant, HR pentru obiectivul principal a fost 0,93 (95% CI 0,80-1,08) pentru pacienții care aveau o frecvență cardiacă <77 bpm la momentul inițial, dar a fost de 0,75 (95% CI 0,67-0,85) printre cei cu rate >77 bpm la momentul inițial. Diferența dintre aceste subgrupuri a fost semnificativă din punct de vedere statistic (p = 0,029).

Stimularea vagală

În ceea ce privește sistemul nervos autonom, în insuficiența cardiacă s-a demonstrat o creștere a tonusului simpatic și o scădere a tonusului vagal. Această constelație a fost asociată cu un rezultat mai rău pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă.115

Încercările de a bloca efectele sistemului nervos simpatic prin utilizarea p-blocantelor au dus la beneficii semnificative legate de morbiditate și mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă. Accentul cercetării este îndreptat către efectele îmbunătățirii tonusului vagal la pacienții cu insuficiență cardiacă.

În studiile pe animale, șobolanii care au suferit stimulare vagală au demonstrat o scădere semnificativă a presiunii diastolice terminale ale VS și o creștere a contractilității VS în comparație cu șobolanii tratați cu simulare. Mai mult, stimularea vagală a crescut semnificativ ratele de supraviețuire la 140 de zile.116 În mod similar, Zucker și colegii117 au studiat stimularea vagală la 15 câini cu insuficiență cardiacă indusă de stimulare: 7 câini cu stimulare a baroreceptorilor au fost comparați cu 8 câini fără stimulare a baroreceptorilor. Câinii care au suferit stimulare cu baroreceptori au demonstrat rate de supraviețuire îmbunătățite semnificativ și niveluri plasmatice mai scăzute de norepinefrină, cu o creștere mai mică a nivelurilor plasmatice de angiotensină II. Interesant, presiunea arterială, ritmul cardiac în repaus și presiunea VS nu au fost diferite între cele două grupuri. Anchetatorii au concluzionat că stimularea vagală a dus la suprimarea activării neurohormonale, care a fost asociată cu o supraviețuire îmbunătățită.

În studiile umane inițiale, Schwartz și asociații118 au evaluat opt pacienți cu insuficiență cardiacă cărora li s-a implantat un stimulator vagal. La evaluarea de urmărire la 6 luni, s-au observat îmbunătățiri ale clasei funcționale NYHA, scorul calității vieții și volumul sistolic final al VS. De Ferrari119 a prezentat rezultatele stimulării vagale la 32 de pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică NYHA clasa funcțională II până la IV. La 6 luni, pacienții au demonstrat creșteri semnificative ale funcției VS, distanței de mers pe jos de 6 minute și scorului de calitate a vieții. Stimularea vagală pare astfel a fi o nouă cale interesantă în tratamentul insuficienței cardiace, care ar putea fi adăugată la armamentarul actual de tratament. Cu toate acestea, până în prezent, studiile pe oameni au fost mici și nerandomizate și sunt necesare date mai mari, randomizate pentru a evalua definitiv eficacitatea și siguranța acestei strategii de tratament.

Testosteron

Sindromul de insuficiență cardiacă este o tulburare multisistemică în care principala anomalie, disfuncția sistolică VS, nu este întotdeauna predictivă pentru rezultatul pe termen lung și capacitatea funcțională. Unul dintre factorii care contribuie la scăderea capacității funcționale este pierderea forței mușchilor scheletici și oboseala musculară.120 Mecanismul de bază al oboselii musculare este probabil multifactorial și include stimularea p-adrenergică cronică, inflamația sistemică, speciile reactive de oxigen și rezistența la insulină.120-121.

Deficiența de testosteron a fost, de asemenea, implicată ca un factor cauzator al oboselii musculare la pacienții cu inimă

738, în special la pacienții cu cașexie cardiacă.122 Puține studii mici la pacienții de sex masculin cu insuficiență cardiacă au demonstrat o îmbunătățire a capacității

funcționale cu suplimentarea cu testosteron.123-124 Într-un studiu din 2009 al lui Caminiti și colegii125, 70 de bărbați în vârstă cu clasa funcțională NYHA II sau III au primit tratament aleatoriu cu insuficiență cardiacă sistolica CH350 aleatoriu. testosteron sau placebo, în plus față de terapia standard pentru insuficiență cardiacă. La urmărire, pacienții cărora li s-a administrat testosteron au prezentat o creștere semnificativă a Vo2max, o îmbunătățire a forței mușchilor picioarelor, o îmbunătățire a sensibilității la insulină și o creștere a sensibilității baroreceptorilor. Pacienții tratați cu testosteron au crescut și ei în greutate și au prezentat o creștere semnificativă a hematocritului. Nu s-a observat nicio diferență semnificativă în funcție de VS între cele două grupuri, ceea ce sugerează că creșterea capacității funcționale ar fi putut rezulta din alți factori, inclusiv îmbunătățirea forței musculare periferice, îmbunătățirea sensibilității la insulină și creșterea hematocritului. Interesant este că efectele benefice ale testosteronului au fost observate la pacienții ale căror niveluri inițiale de testosteron au fost scăzute sau normale, dar pacienții cu deficiență de testosteron au prezentat un răspuns mai notabil. Mai multe probleme importante, inclusiv selecția pacienților și problemele de siguranță ale tratamentului pe termen lung, trebuie rezolvate înainte ca suplimentarea cu testosteron să devină o strategie de tratament acceptată.

STRATEGII NOI DE TRATAMENT PENTRU INSUFICIENTA CARDIACA DE ETIOLOGII SPECIFICE

Rezistența la insulină și insuficiența cardiacă (vezi capitolul 20)

După cum sa discutat mai devreme, metabolismul cardiac trece de la predominant FFA la metabolismul glucozei în contextul hipoxiei/ischemiei tisulare. Cu toate acestea, dacă este prezentă rezistența la insulină, s-a observat o creștere a utilizării FFA, ceea ce duce la un metabolism energetic mai puțin eficient.126-128 Mai mult, pacienţii cu insuficienţă cardiacă cu diabet zaharat demonstrează rezistenţă miocardică la insulină cu absorbţie redusă de glucoză, parțial atribuită nivelurilor crescute de FFA circulant.129 absorbția poate duce la lipotoxicitate și la dezvoltarea unei cardiomiopatii.131,132.

Administrarea de agoniști ai receptorului activat de proliferarea peroxizomilor y (PPARy), cum ar fi tiazolidinedione, care cresc glucoza şi scad utilizarea FFA, s-a dovedit că previne dezvoltarea cardiomiopatiei.133,134 Cu toate acestea, utilizarea tiazolidindionelor la pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost limitată deoarece prezintă un risc de retenţie de lichide, precum şi alţi agenţi miocardici,136135, precum infarctul miocardic. dicloroacetatul137 şi etomoxirul,138 care promovează metabolismul glucozei și scad metabolismul FFA s-a dovedit, de asemenea, că protejează împotriva dezvoltării cardiomiopatiei.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), un agent antidiabetic, crește secreția postprandială de insulină și îmbunătățește sensibilitatea la insulină. Pe lângă efectele sale asupra metabolismului glucozei, receptorii GLP-1 pot fi găsiți pe celulele musculare netede vasculare, cardiomiocite și endoteliul coronarian și mușchiul neted, ceea ce implică rolul

său în sistemul cardiovascular. vasodilatație mediată de flux.141 În plus, rezultatele studiilor preliminare la animale și la oameni sugerează că GLP-1 poate fi implicat în protecția miocardică în timpul ischemiei, cu o scădere a dimensiunii infarctului și îmbunătățirea mișcării peretelui regional și a funcției globale ale VS.142-144.

În insuficiența cardiacă cronică, administrarea de GLP-1 a fost asociată cu o îmbunătățire a funcției VS. Într-un model de câine de cardiomiopatie indusă de stimulare, administrarea de GLP-1 a dus la creșteri semnificative ale VS AP/AT și ale volumului stroke și scăderi ale presiunii fine-diastolice ale VS, frecvenței cardiace și rezistenței vasculare sistemice. Cincizeci de șobolani au fost repartizați aleatoriu pentru a primi o perfuzie de 3 luni de GLP-1 sau placebo. Cei tratați cu GLP-1 au demonstrat o supraviețuire îmbunătățită și o funcție conservată a VS în comparație cu cei cărora li sa administrat placebo. Mai mult, tratamentul cu GLP-1 a fost asociat cu creșterea absorbției miocardice de glucoză și scăderea apoptozei miocitelor.

Mai multe studii mici pe oameni au sugerat, de asemenea, un beneficiu al GLP-1 la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică. Într-un studiu pe 12 pacienți cu insuficiență cardiacă de clasă funcțională NYHA III sau IV, o perfuzie continuă de GLP-1 timp de 12 săptămâni a îmbunătățit FEVS (cu 21% până la 27%) și capacitatea funcțională, chiar și la pacienții fără diabet zaharat147. perfuzia de GLP-1 a produs îmbunătățiri semnificative ale FEVS și ale mișcării globale și regionale ale peretelui.144 Într-un mic studiu pe 15 pacienți cu insuficiență cardiacă care au primit o perfuzie de 48 de ore de GLP-1, totuși, nu a existat nicio îmbunătățire a indicelui cardiac sau FEVS și a existat o creștere îngrijorătoare mică, dar semnificativă a frecvenței cardiace și a tensiunii arteriale diastolice.

Mecanismele de bază ale efectelor vasodilatatoare, protecția împotriva ischemiei și îmbunătățirea funcției VS sunt neclare. Deși concluziile din aceste studii mici sunt în cea mai mare parte promițătoare, rezultate similare trebuie reproduse în studii mai mari, randomizate, cu o analiză mai atentă a siguranței și fezabilității atunci când GLP-1 este adăugat la tratamentul deja stabilit al insuficienței cardiace. Mai mult, GLP-1 trebuie administrat sub formă de perfuzie și are un timp de înjumătățire foarte scurt; prin urmare, agoniștii GLP-1 alternativi ar putea fi nevoie să fie studiați.

Cardiomiopatie peripartum

Cardiomiopatia peripartum este o afecțiune rară, dar potențial letală pentru care cauza și mecanismele fiziopatologice sunt necunoscute. Mecanismele potențiale includ modificările miocardice inflamatorii, autoimune și oxidative mediate de stres. Tratamentul recomandat este, în esență, terapia medicală standard pentru insuficiența cardiacă, cu atenție la siguranța agenților în timpul sarcinii și în perioada postpartum. Utilizarea bromocriptinei, un agonist al receptorului dopaminergic D2, a fost investigată în tratamentul cardiomiopatiei peripartum. Stresul oxidativ în timpul sarcinii sau în perioada postpartum poate duce la scindarea moleculei convenționale de prolactină într-o moleculă de prolactină care pare să aibă un efect dăunător asupra miocardului prin promovarea apoptozei, vasoconstricției și inflamației.149,150 Bromocriptina inhibă secreția de prolactină; când a

fost administrat într-un model de șoarece de cardiomiopatie peripartum, a fost prevenită dezvoltarea cardiomiopatiei peripartum.150 În mai multe raportări de cazuri umane de cardiomiopatie peripartum, tratamentul cu bromocriptină a dus la îmbunătățirea stării clinice și a funcției VS. Cu toate acestea, pacienții afectați au fost tratați și cu medicamente standard pentru insuficiența cardiacă (inhibitori ECA și p-blocante). Astfel, îmbunătățirea poate fi atribuită recuperării naturale, tratamentului cu medicamente recomandate pentru insuficiență cardiacă sau tratamentului cu bromocriptină sau unei combinații a acestora.151,152 Într-un mic studiu uman nerandomizat pe 12 paciente gravide cu antecedente de cardiomiopatie peripartum în timpul unei sarcini anterioare, 6 paciente au fost tratate cu bromocriptină, în timp ce pacientele au primit tratament standard6. Toți pacienții tratați cu bromocriptină au avut o

sarcină fără evenimente, naștere și perioada postpartum fără recurența cardiomiopatiei. În contrast, toți cei 6 pacienți care au primit terapia standard au dezvoltat cardiomiopatie peripartum recurentă, dintre care 3 pacienți au murit.153 Deși dezvoltarea acestei abordări de tratament pare promițătoare, aceste constatări sunt limitate la serii de cazuri mici, nerandomizate. Mai mult decât atât, mai multe rapoarte au indicat efecte secundare grave ale bromocriptinei, inclusiv infarctul miocardic și dezvoltarea unei cardiomiopatii.154-155 Astfel, problemele de siguranță, selecția pacienților și problemele legate de doză ar putea trebui clarificate înainte de a începe studii prospective, randomizate mai mari ale bromocriptinei în cardiomiopatia peripartum.

REZUMAT

Strategiile neurohormonale actuale nu previn complet progresia bolii în insuficiența cardiacă. Astfel, terapia actuală pentru insuficiența cardiacă ar trebui privită ca o „lucrare în curs”. Deși nu se știe de ce insuficiența cardiacă progresează la pacienții care primesc terapie optimă cu inhibitori ai ECA și f5-blocante, o explicație la care s-a făcut aluzie în acest capitol este că acești agenți nu antagonizează direct sau suficient toate sistemele biologice care se activează în cazul insuficienței cardiace. În consecință, o direcție logică pentru viitoarele terapii pentru insuficiența cardiacă este dezvoltarea strategiilor terapeutice care antagonizează mai eficient sistemele neurohormonale despre care se crede că sunt dăunătoare. Aceste noi strategii de tratament neurohormonal vor fi probabil adjuvante strategiilor clinice existente pentru ameliorarea simptomelor și prevenirea progresiei bolii. Cu toate acestea, este posibil să nu fie fezabilă să se antagonizeze toate sistemele care sunt activate în cazul insuficienței cardiace și un astfel de antagonism poate fi chiar dăunător, întrucât activarea neurohormonală este în primul rând un mecanism compensator și vital pentru supraviețuirea în situația acută. În consecință, țintele terapeutice viitoare în insuficiența cardiacă vor trebui probabil să se extindă dincolo de sistemele neurohormonale antagonizante. Progresele în livrarea construcțiilor genice în sistemul vascular sau miocard ridică posibilitatea importantă ca abordările genetice terapeutice să poată fi utilizate într-o zi pentru a atenua progresia insuficienței cardiace. Aceste strategii mai noi ar putea fi, de asemenea, adjuvante și posibil sinergice cu strategiile terapeutice existente pentru tratarea pacienților cu insuficiență cardiacă.

REFERINȚE

Goldsmith, SR (1999). Vasopresina: o țintă terapeutică în insuficiența cardiacă congestivă? J Card Fail, 5, 347-356.

Udelson, JE, Smith, WB, Hendrix, GH și colab. (2001). Efectele hemodinamice acute ale conivaptanului, un antagonist dublu al receptorilor de vasopresină V(1A) și V(2), la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 104, 2417-2423.

Gheorghiade, M., Gattis, WA, O'Connor, CM, et al. (2004). Efectele tolvaptanului, un antagonist al vasopresinei, la pacienții spitalizați cu agravarea insuficienței cardiace: un studiu controlat randomizat. JAMA, 291, 1963-1971.

Gheorghiade, M., Niazi, I., Ouyang, J., et al. (2003). Blocarea receptorilor de vasopresină V2 cu tolvaptan la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rezultate dintr-un studiu dublu-orb, randomizat. Circulation, 107, 2690-2696.

Konstam, MA, Gheorghiade, M., Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele tolvaptanului oral la pacienții spitalizați pentru agravarea insuficienței cardiace: EVEREST Outcome Trial. JAMA, 297, 1319-1331.

Gheorghiade, M., Konstam, MA, Burnett, JC, Jr., et al. (2007). Efectele clinice pe termen scurt ale tolvaptanului, un antagonist oral al vasopresinei, la pacienții spitalizați pentru insuficiență cardiacă: studiile clinice EVEREST. JAMA, 297, 1332-1343.

McMurray, JJ, Teerlink, JR, Cotter, G., și colab. (2007). Efectele tezosentanului asupra simptomelor și rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă acută: studiile controlate randomizate VERITAS. JAMA, 298, 2009-2019.

Modlinger, PS și Welch, WJ (2003). Antagoniști ai receptorilor de adenozină A1 şi rinichi. Curr Opin Nephrol Hypertens, 12, 497-502.

Gottlieb, SS (2001). Efectele renale ale antagoniștilor receptorilor de adenozină A în insuficiența cardiacă congestivă. Drugs, 61, 1387-1393.

Funaya, H., Kitakaze, M., Node, K., et al. (1997). Nivelurile de adenozină plasmatică cresc la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 95, 1363-1365.

Givertz, MM, Massie, BM, Fields, TK și colab. (2007). Efectele KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A, asupra diurezei și funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată și insuficiență renală sau rezistență la diuretic. J Am Coll Cardiol, 50, 1551-1560.

Dittrich, HC, Gupta, DK, Hack, TC și colab. (2007). Efectul KW-3902, un antagonist al receptorului de adenozină A1, asupra funcției renale și a fluxului plasmatic renal la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă și insuficiență renală. J Card Fail, 13, 609-617.

Gottlieb, SS, Brater, DC, Thomas, I., și colab. (2002). BG9719 (CVT-124), un antagonist al receptorului de adenozină A1, protejează împotriva scăderii funcției renale observată cu terapia diuretică. Circulation, 105, 1348-1353.

Greenberg, B., Thomas, I., Banish, D., și colab. (2007). Efectele dozelor orale multiple ale unui antagonist de adenozină A1, BG9928, la pacienții cu insuficiență cardiacă: rezultatele unui studiu de creștere a dozei controlat cu placebo. J Am Coll Cardiol, 50, 600-606.

Cotter, G., Dittrich, HC, Weatherley, BD, și colab. (2008). Studiul pilot PROTECT: un studiu randomizat, controlat cu placebo, de determinare a dozei a rolofilinei, antagonist al receptorului de adenozină A1, la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și insuficiență renală. J Card Fail, 14, 631-640.

Metra, M., O'Connor. C., Massie. B., Cotter. G. și colab. Comitetul Executiv PROTECT: Studiu PROTECT: Efectele rolofilinei la pacienții cu sindrom de insuficiență cardiacă acută și insuficiență renală. Numărul de sesiune 3584-3585, Reuniunea Societății Europene de Cardiologie, 1 septembrie 2009, Barcelona, Spania. http://www.escardio.org/ congresses/esc-2009/congress-reports/Pages/708003-708004-metra-jessup.aspx.

Institutele Naționale de Sănătate din SUA. ClinicalTrials.gov (registru online): http://clinicaltr ials.gov/. Accesat la 2 martie 2010.

Forssmann, W., Meyer, M. și Forssmann, K. (2001). Sistemul urodilatinic renal: implicații clinice. Cardiovasc Res, 51, 450-462.

Carstens, J., Jensen, KT și Pedersen, EB (1997). Efectul perfuziei cu urodilatină asupra hemodinamicii renale, funcției tubulare și hormonilor vasoactivi. Clin Sci (Londra), 92, 397-407.

Bestle, MH, Olsen, NV, Christensen, P., și colab. (1999). Efectele cardiovasculare, endocrine și renale ale urodilatinei la oamenii normali. Am J Physiol, 276, R684-R695.

Mitrovic, V., Seferovic, PM, Simeunovic, D., et al. (2006). Efectele hemodinamice și clinice ale ularitidei în insuficiența cardiacă decompensată. Eur Heart J, 27, 2823-2832.

Felker, GM și O'Connor, CM (2001). Utilizarea rațională a terapiei inotrope în insuficiența cardiacă. Curr Cardiol Rep, 3, 108-113.

Packer, M. (1993). Căutarea agentului inotrop pozitiv ideal. N Engl J Med, 329, 201-202.

Sorsa, T., Pollesello, P., Rosevear, PR, et al. (2004). Legarea stereoselectivă a levosimendanului de troponina C cardiacă determină sensibilizare la Ca2+. Eur J Pharmacol, 486, 1-8.

Ajiro, Y., Hagiwara, N., Katsube, Y., et al. (2002). Levosimendan crește curentul de Ca(2+) de tip L prin inhibarea fosfodiesterazei-3 în miocitele cardiace umane. Eur J Pharmacol, 435, 27-33.

Kopustinskiene, DM, Pollesello, P. și Saris, NE (2004). Efectele specifice potasiului ale levosimendanului asupra mitocondriilor inimii. Biochem Pharmacol, 68, 807-812.

Slawsky, MT, Colucci, WS, Gottlieb, SS și colab. (2000). Efectele hemodinamice și clinice acute ale levosimendanului la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Anchetatorii de studiu. Circulation, 102, 2222-2227.

Packer, Milton, Investigatorii studiului REVIVE II: REVIVE II: Studiu multicentric controlat cu placebo al Levosimendanului privind starea clinică în insuficiența cardiacă decompensată acută. Rezumate ale studiilor clinice de ultimă oră. Circulaţie. 112(21):3363, 22 noiembrie 2005.

Moiseyev, VS, Poder, P., Andrejevs, N. și colab. (2002). Siguranța și eficacitatea unui nou sensibilizator de calciu, levosimendan, la pacienții cu insuficiență ventriculară stângă din cauza unui infarct miocardic acut. Un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb (RUSSLAN). Eur Heart J, 23, 1422-1432.

Follath, F., Cleland, JG, Just, H., și colab. (2002). Eficacitatea și siguranța levosimendanului intravenos în comparație cu dobutamina în insuficiența cardiacă severă cu debit scăzut (studiul LIDO): un studiu randomizat dublu-orb. Lancet, 360, 196-202.

Zairis, MN, Apostolatos, C., Anastasiadis, P., et al. (2004). Efectul unui sensibilizator de calciu sau al unui inotrop sau al niciunui în insuficiența cardiacă decompensată cronică cu debit scăzut: rezultate din studiul Calcium Sensitizer sau Inotrope sau None in Low Output Heart Failure (CASINO). J Am Coll Cardiol, 43 (Suppl. A), 206A.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., și colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

Niu, C., Anderson, R., Cox, D., și colab. Activatorul miozinei cardiace, CK-1122534, crește contractilitatea miocitelor cardiace adulte, fără a modifica tranzitorii de calciu [Rezumat 1500]. Lucrare prezentată la cea de-a 44-a întâlnire anuală a Societății Americane de Biologie Celulară, Washington, DC, 4-8 decembrie 2004.

Malik, F., Elias, KA, Finer, JT, et al. Activarea directă a miozinei cardiace, un mecanism nou pentru îmbunătățirea funcției cardiace. Prezentat la Conferința Națională a Societății HeartFailure din America, Boca Raton, FL, 2005.

Teerlink, JR, Malik, FI, Clarke, CP și colab. (2006). A. Activatorul selectiv de miozină cardiacă, CK-1827452, mărește funcția sistolica ventriculară stângă prin creșterea timpului de ejecție: rezultatele unui prim studiu în om al unui mecanism unic și nou [Rezumat]. J Card Fail, 12(9), 763.

Cleland, JGF și Malik, FI (2008). Activatorul selectiv al miozinei cardiace, CK-1827452, mărește funcția sistolice în insuficiența cardiacă [Rezumat 210]. J Card Fail, 14(6, Suppl. 1), S67.

Sabbah, HN, Imai, M., Cowart, D., et al. (2007). Proprietăți hemodinamice ale unui agent luso-inotrop pozitiv de nouă generație pentru tratamentul acut al insuficienței cardiace avansate. Am J Cardiol, 99, 41A-46A.

Gheorghiade, M., Blair, JE, Filippatos, GS, et al. (2008). Efectele hemodinamice, ecocardiografice și neurohormonale ale istaroximei, un nou agent intravenos inotrop și lusitrop: un studiu controlat randomizat la pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 51, 2276-2285.

Stanley, WC, Recchia, FA și Lopaschuk, GD (2005). Metabolismul substratului miocardic în inima normală și insuficientă. Physiol Rev, 85, 1093-1129.

Heusch, G. (1998). Hibernarea miocardului. Physiol Rev, 78, 1055-1085.

Wolff, AA, Rotmensch, HH, Stanley, WC și colab. (2002). Abordări metabolice în tratamentul bolii cardiace ischemice: perspectiva clinicienilor. Heart Fail Rev, 7, 187-203.

Stanley, WC, Lopaschuk, GD, Hall, JL și colab. (1997). Reglarea metabolismului glucidic miocardic în condiții normale și ischemice. Potential pentru interventii farmacologice. Cardiovasc Res, 33, 243-257.

Katz, AM (1998). Este epuizată energia inimii? Cardiol Clin, 16, 633-644.

Ashrafian, H., Horowitz, JD și Frenneaux, MP (2007). Perhexilina. CardiovascDrug Rev, 25, 76-97.

Killalea, SM, & Krum, H. (2001). Revizuirea sistematică a eficacității și siguranței perhexilinei în tratamentul bolii cardiace ischemice. Am J Cardiovasc Drugs, 1, 193-204.

Lee, L., Campbell, R., Scheuermann-Freestone, M., şi colab. (2005). Modularea metabolică cu perhexilină în insuficiența cardiacă cronică: un studiu randomizat, controlat de utilizare pe termen scurt a unui nou tratament. Circulation, 112, 3280-3288.

Aussedat, J., Ray, A., Kay, L., şi colab. (1993). Îmbunătățirea conservării pe termen lung a inimii izolate de șobolan oprit: efectul benefic al agentului antiischemic trimetazidină. J Cardiovasc Pharmacol, 21, 128-135.

Fragasso, G., Palloshi, A., Puccetti, P., et al. (2006). Un studiu clinic randomizat cu trimetazidină, un inhibitor parțial al oxidării acizilor grași liberi, la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 48, 992-998.

Fraser, H., Belardinelli, L., Wang, L., şi colab. (2006). Ranolazina scade acumularea diastolică de calciu cauzată de ATX-II sau ischemie în inimile de șobolan. J Mol Cell Cardiol, 41, 1031-1038.

McCormack, JG, Barr, RL, Wolff, AA și colab. (1996). Ranolazina stimulează oxidarea glucozei în inimile de șobolan normoxice, ischemice și ischemice reperfuzate. Circulation, 93, 135-142.

Morrow, DA, Scirica, BM, Karwatowska-Prokopczuk, E., et al. (2007). Efectele ranolazinei asupra evenimentelor cardiovasculare recurente la pacienții cu sindroame coronariene acute fără supradenivelare ST: studiul randomizat MERLIN-TIMI 36. JAMA, 297, 17751783.

Sabbah, HN, Chandler, MP, Mishima, T., et al. (2002). Ranolazina, un inhibitor parțial al oxidării acizilor grași (pFOX), îmbunătățește funcția ventriculară stângă la câinii cu insuficiență cardiacă cronică [Rezumat]. J Card Fail, 8, 416-422.

Rastogi, S., Sharov, VG, Mishra, S., et al. (2008). Ranolazina combinată cu enalapril sau metoprolol previne disfuncția progresivă și remodelarea VS la câinii cu insuficiență cardiacă moderată. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 295, H2149-H2155.

Bremer, J. (1983). Carnitina — metabolism și funcții. Physiol Rev, 63, 1420-1480.

Tripp, ME, Katcher, ML, Peters, HA, et al. (1981). Deficitul sistemic de carnitină care se prezintă ca fibroelastoză endocardică familială: o cardiomiopatie tratabilă. NEngl J Med, 305, 385-390.

Cherchi, A., Lai, C., Angelino, F., et al. (1985). Efectele l-carnitinei asupra toleranței la efort în angina cronică stabilă: un studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol, 23, 569-572.

Anand, I., Chandrashekhan, Y., De, GF, și colab. (1998). Efectele acute și cronice ale propionil-l-carnitinei asupra hemodinamicii, capacității de efort și hormonilor la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Cardiovasc Drugs Ther, 12, 291-299.

Caponnetto, S., Canale, C., Masperone, MA, et al. (1994). Eficacitatea tratamentului cu L-propionilcarnitină la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Eur Heart J, 15, 12671273.

Mancini, M., Rengo, F., Lingetti, M., et al. (1992). Studiu controlat privind eficacitatea terapeutică a propionil-L-carnitinei la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Arzneimit- telforschung, 42, 1101-1104.

Ramasubbu, K., Estep, J., White, DL, et al. (2008). Baza experimentală și clinică pentru utilizarea statinelor la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică. J Am Coll Cardiol, 51, 415-426.

Kjekshus, J., Apetrei, E., Barrios, V., et al. (2007). Rosuvastatina la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă sistolice. N Engl J Med, 357, 2248-2261.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Marchioli, R., et al. (2008). Efectul rosuvastatinei la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (trialul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1231-1239.

Lavie, CJ, Milani, RV, Mehra, MR și colab. (2009). Acizi grași polinesaturați Omega-3 și boli cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 54, 585-594.

Suplimentarea alimentară cu acizi grași polinesaturați n-3 și vitamina E după infarct miocardic: rezultatele studiului GISSI-Prevenzione. Grupul Italiano pentru Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardic. (1999). Lancet, 354, 447-455.

Tavazzi, L., Maggioni, AP, Marchioli, R., et al. (2008). Efectul acizilor grași polinesaturați n-3 la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică (procesul GISSI-HF): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 1223-1230.

Hajjar, RJ, del Monte, F., Matsui, T., et al. (2000). Perspective pentru terapia genică pentru insuficiența cardiacă. Circ Res, 86, 616-621.

Kirshenbaum, LA, MacLellan, WR, Mazur, W., și colab. (1993). Transfer de gene foarte eficient în miocitele ventriculare adulte de către adenovirusul recombinant. J Clin Invest, 92, 381-387.

Svensson, EC, Marshall, DJ, Woodard, K., et al. (1999). Transducția eficientă și stabilă a cardiomiocitelor după injectarea intramiocardică sau perfuzia intracoronară cu vectori virali recombinați adeno-asociați. Tiraj, 99, 201-205.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilității la catecolamine și a densității receptorilor beta-adrenergici în inimile umane în deficiență. N Engl J Med, 307, 205-211.

Ungerer, M., Bohm, M., Elce, JS, et al. (1993). Expresia alterată a receptorilor kinazei beta-adrenergici și a receptorilor p-adrenergici în inima umană defectuoasă. Circulation, 87, 454-463.

Milano, CA, Allen, LF, Rockman, HA, et al. (1994). Funcția miocardică îmbunătățită la șoarecii transgenici care supraexprimă receptorul ^-adrenergic. Știință, 264,

582-586.

Akhter, SA, Skaer, CA, Kypson, AP, et al. (1997). Restaurarea semnalizării beta-adrenergice în miocitele ventriculare cardiace insuficiente prin transfer de gene mediat de adenoviral. Proc Natl Acad Sci USA, 94, 12100-12105.

Maurice, JP, Hata, JA, Shah, AS, și colab. (1999). Îmbunătățirea funcției cardiace după livrarea in vivo a genei receptorilor adrenergici ^-intracoronari mediată de adenoviral. J Clin Invest, 104, 21-29.

Rockman, HA, Chien, KR, Choi, DJ și colab. (1998). Exprimarea unui inhibitor al receptorului beta-adrenergic kinazei 1 previne dezvoltarea insuficienței miocardice la șoarecii țintiți de gene. Proc Natl Acad Sci USA, 95, 7000-7005.

Shah, AS, White, DC, Emani, S., și colab. (2001). Livrarea in vivo a genei ventriculare a unui inhibitor al kinazei receptorului beta-adrenergic către inima în deficiență inversează disfuncția cardiacă. Circulation, 103, 1311-1316.

Engelhardt, S., Hein, L., Wiesmann, F., şi colab. (1999). Hipertrofie progresivă și insuficiență cardiacă la șoarecii transgenici cu receptori p-adrenergici. Proc Natl Acad Sci USA, 96, 70597064.

Liggett, SB, Tepe, NM, Lorenz, JN, et al. (2000). Consecințele timpurii și întârziate ale supraexprimării receptorului beta(2)-adrenergic în inimile șoarecilor: rol critic pentru nivelul de expresie. Circulaţie, 101, 1707-1714.

Schmidt, U., Hajjar, RJ, Helm, PA, et al. (1998). Contribuția activității anormale a ATPazei reticulului sarcoplasmatic la disfuncția sistolică și diastolică în insuficiența cardiacă umană. J Mol Cell Cardiol, 30, 1929-1937.

del Monte, F., Harding, SE, Schmidt, U., et al. (1999). Restaurarea funcției contractile în cardiomiocite izolate din inimile umane în deficiență prin transferul de gene al SERCA2a. Circulation, 100, 2308-2311.

Miyamoto, MI, del Monte, F., Schmidt, U., et al. (2000). Transferul de gene adenovirale al SERCA2a îmbunătățește funcția ventriculară stângă la șobolanii cu bandă aortică în tranziție la insuficiența cardiacă. Proc Natl Acad Sci USA, 97, 793-798.

Hajjar, RJ, Kang, JX, Gwathmey, JK, et al. (1997). Efectele fiziologice ale transferului de gene adenovirale a ATPazei de calciu reticulului sarcoplasmatic în miocite izolate de șobolan. Circulation, 95, 423-429.

Schmidt, U., del Monte, F., Miyamoto, MI, et al. (2000). Restaurarea funcției diastolice în inimile de șobolan senescente prin transferul genei adenovirale al reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza. Circulation, 101, 790-796.

del Monte, F., Williams, E., Lebeche, D., et al. (2001). Îmbunătățirea supraviețuirii și a metabolismului cardiac după transferul de gene al reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza într-un model de insuficiență cardiacă la șobolan. Circulaţie, 104, 1424-1429.

Koss, KL și Kranias, EG (1996). Fosfolamban: un regulator proeminent al contractilității miocardice. Circ Res, 79, 1059-1063.

Hajjar, RJ, Schmidt, U., Kang, JX, et al. (1997). Transferul genei adenovirale de fosfolamban în cardiomiocite izolate de șobolan. Efecte de salvare prin transferul concomitent de gene al reticulului sarcoplasmatic Ca(2+)-ATPaza. Circ Res, 81, 145-153.

Hoshijima, M., Ikeda, Y., Iwanaga, Y., et al. (2002). Suprimarea cronică a progresiei insuficienței cardiace de către un mutant pseudofosforilat de fosfolamban prin livrarea in vivo a genei cardiace rAAV. Nat Med, 8, 864-871.

Most, P., Pleger, ST, Volkers, M., et al. (2004). Livrarea genei adenovirale cardiace S100A1 salvează miocardul defect. J Clin Invest, 114, 1550-1563.

Olivetti, G., Abbi, R., Quaini, F., et al. (1997). Apoptoza în inima umană în deficiență. N Engl J Med, 336, 1131-1141.

Haunstetter, A., & Izumo, S. (2000). Către antiapoptoză ca o nouă modalitate de tratament. Circ Res, 86, 371-376.

Laugwitz, KL, Moretti, A., Weig, HJ, et al. (2001). Blocarea apoptozei activate de caspază îmbunătățește contractilitatea în miocardul defect. Hum Gene Ther, 12, 2051-2063.

Kirshenbaum, LA și de Moissac, D. (1997). Produsul genei bcl-2 previne moartea celulară programată a miocitelor ventriculare. Circulație, 96, 1580-1585.

Matsui, T., Li, L., del Monte, F., et al. (1999). Transferul genei adenovirale de fosfatidilinozitol 3'-kinazei activate și Akt inhibă apoptoza cardiomiocitelor hipoxice in vitro. Circulation, 100, 2373-2379.

Murry, CE, Kay, MA, Bartosek, T., et al. (1996). Diferențierea musculară în timpul reparării necrozei miocardice la șobolani prin transfer de gene cu MyoD. J Clin Invest, 98, 2209-2217.

Hajjar, RJ, Zsebo, K., Deckelbaum, L., et al. (2008). Proiectarea unui studiu de fază 1/2 de administrare intracoronară a AAV1/SERCA2a la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 14, 355-367.

Mendelsohn, ME (2005). Viagra: acum repararea inimii. Nat Med, 11, 115-116.

Takimoto, E., Champion, HC, Li, M., et al. (2005). Inhibarea cronică a fosfodiesterazei GMP ciclice 5A previne și inversează hipertrofia cardiacă. Nat Med, 11, 214-222.

Cimato, TR, & Jessup, M. (2002). Selectarea receptorilor în transplantul cardiac: contraindicații și factori de risc pentru mortalitate. J Heart Lung Transplant, 21, 1161-1173.

Lewis, GD, Shah, R., Shahzad, K., și colab. (2007). Sildenafilul îmbunătățește capacitatea de efort și calitatea vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică și hipertensiune pulmonară secundară. Circulaţie, 116, 1555-1562.

Bocchi, EA, Bacal, F., Auler Junior, JO, et al. (1994). Oxidul nitric inhalat care duce la edem pulmonar în insuficiență cardiacă severă stabilă. Am J Cardiol, 74, 70-72.

Bussotti, M., Montorsi, P., Amato, M., et al. (2008). Sildenafilul îmbunătățește funcția alveolo-capilară la pacienții cu insuficiență cardiacă. Int J Cardiol, 126, 68-72.

Gottlieb, SS (2005). Impactul publicării în cele din urmă a unui studiu negativ: noi concluzii despre antagoniștii endotelinei. J Card Fail, 11, 21-22.

Califf, RM, Adams, KF, McKenna, WJ și colab. (1997). Un studiu randomizat controlat al terapiei cu epoprostenol pentru insuficienta cardiaca congestiva severa: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J, 134, 44-54.

Guazzi, M., Samaja, M., Arena, R., et al. (2007). Utilizarea pe termen lung a sildenafilului în tratamentul terapeutic al insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 50, 2136-2144.

Michelakis, E., Tymchak, W., Lien, D., et al. (2002). Sildenafilul oral este un vasodilatator pulmonar eficient și specific la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară: comparație cu oxidul nitric inhalat. Circulation, 105, 2398-2403.

Nagendran, J., Archer, SL, Soliman, D., et al. (2007). Fosfodiesteraza de tip 5 este foarte exprimată în ventriculul drept al omului hipertrofiat, iar inhibarea acută a fosfodiesterazei de tip 5 îmbunătățește contractilitatea. Circulation, 116, 238-248.

Nagayama, T., Hsu, S., Zhang, M., și colab. (2009). Sildenafil oprește remodelarea progresivă a camerei, celulare și moleculare și îmbunătățește manipularea calciului și funcționarea în inimile cu hipertrofie avansată preexistentă cauzată de suprasolicitarea presiunii. J Am Coll Cardiol, 53, 207-215.

DiFrancesco, D. și Camm, JA (2004). Scăderea frecvenței cardiace prin inhibarea specifică și selectivă a curentului I(f) cu ivabradină: o nouă perspectivă terapeutică în bolile cardiovasculare. Droguri, 64, 1757-1765.

Joannides, R., Moore, N., lacob, M., et al. (2006). Efectele comparative ale ivabradinei, un agent selectiv de scădere a frecvenței cardiace și ale propranololului asupra hemodinamicii sistemice și cardiace în repaus și în timpul efortului. Br J Clin Pharmacol, 61, 127-137.

Manz, M., Reuter, M., Lauck, G., și colab. (2003). O singură doză intravenoasă de ivabradină, un nou inhibitor I(f), scade ritmul cardiac, dar nu deprimă funcția ventriculară stângă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. Cardiologie, 100, 149-155.

Camm, AJ și Lau, CP (2003). Efectele electrofiziologice ale unei singure administrări intravenoase de ivabradină (S 16257) la pacienții adulți cu electrofiziologie inițială normală. Droguri RD, 4, 83-89.

Diaz, A., Bourassa, MG, Guertin, MC, et al. (2005). Valoarea prognostică pe termen lung a frecvenței cardiace în repaus la pacienții cu boală coronariană suspectată sau dovedită. Eur Heart J, 26, 967-974.

Kolloch, R., Legler, UF, Champion, A., et al. (2008). Impactul frecvenței cardiace în repaus asupra rezultatelor la pacienții hipertensivi cu boală coronariană: constatări ale studiului INTERnational VErapamil-SR/trandolapril (INVEST). Eur Heart J, 29, 13271334.

Fox, K., Borer, JS, Camm, AJ, și colab. (2007). Ritmul cardiac de repaus în bolile cardiovasculare. J Am Coll Cardiol, 50, 823-830.

Fox, K., Ford, I., Steg, PG, et al. (2008). Ivabradină pentru pacienții cu boală coronariană stabilă și disfuncție sistolică ventriculară stângă (FRUMOS): un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Lancet, 372, 807-816.

114a. Swedberg, K., Komajda, M., Bohm, M., et al. (2010). Ivabradina și rezultatele în insuficiența cardiacă cronică (SHIFT): un studiu randomizat, controlat cu placebo. Lancet Dol: 10. 1016/S01406736(10)61198-1.

Olshansky, B., Sabbah, HN, Hauptman, PJ și colab. (2008). Sistemul nervos parasimpatic și insuficiența cardiacă: fiziopatologie și potențiale implicații pentru terapie. Circulation, 118, 863-871.

Li, M., Zheng, C., Sato, T., și colab. (2004). Stimularea nervului vagal îmbunătățește considerabil supraviețuirea pe termen lung după insuficiența cardiacă cronică la șobolani. Tiraj, 109, 120-124.

Zucker, IH, Hackley, JF, Cornish, KG și colab. (2007). Activarea cronică a baroreceptorilor îmbunătățește supraviețuirea la câinii cu insuficiență cardiacă indusă de stimulare. Hipertensiune arterială, 50, 904-910.

Schwartz, PJ, De Ferrari, GM, Sanzo, A., et al. (2008). Stimularea vagală pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: prima experiență la om. Eur J Heart Fail, 10, 884-891.

De Ferrari, GM (2009). Stimularea cronică a nervului vag: o nouă modalitate de tratament pentru insuficiența cardiacă congestivă. Prezentat la sesiunile științifice ale Colegiului American de Cardiologie, 30 martie 2009. Orlando, FL: Studii clinice de ultimă oră.

Bellinger, AM, Mongillo, M. și Marks, AR (2008). Stresat: receptorul de rianodină a mușchilor scheletici ca țintă a stresului. J Clin Invest, 118, 445-453.

Doehner, W., Gathercole, D., Cicoira, M., et al. (2008). Transportorul redus de glucoză GLUT4 în mușchii scheletici prezice rezistența la insulină la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică non-diabetică, independent de compoziția corpului. Int J Cardiol, 138, 19-24.

Malkin, CJ, Jones, TH și Channer, KS (2009). Testosteronul în insuficiența cardiacă cronică. Front Horm Res, 37, 183-196.

Pugh, PJ, Jones, RD, West, JN, și colab. (2004). Tratamentul cu testosteron pentru bărbații cu insuficiență cardiacă cronică. Inima, 90, 446-447.

Malkin, CJ, Pugh, PJ, West, JN și colab. (2006). Terapia cu testosteron la bărbații cu insuficiență cardiacă de severitate moderată: un studiu dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo. Eur Heart J, 27, 57-64.

Caminiti, G., Volterrani, M., Iellamo, F., et al. (2009). Efectul tratamentului cu testosteron cu acțiune prelungită asupra capacității funcționale de efort, performanța mușchilor scheletici,

rezistența la insulină și sensibilitatea baroreflexă la pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă cronică, un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, randomizat. J Am Coll Cardiol, 54, 919-927.

Razeghi, P., Young, ME, Cockrill, TC, et al. (2002). Reglarea în jos a factorului de amplificare a miocitelor miocardice 2C și a expresiei genelor reglate de factorul de amplificare a miocitelor 2C la pacienții diabetici cu insuficiență cardiacă nonischemică. Circulation, 106, 407-411.

Cum, OJ, Aasum, E., Severson, DL, et al. (2006). Consumul crescut de oxigen miocardic reduce eficiența cardiacă la șoarecii diabetici. Diabet, 55, 466-473.

Tuunanen, H., Engblom, E., Naum, A., şi colab. (2006). Scăderea absorbției miocardice a acizilor grași liberi la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică: dovezi ale relației cu rezistența la insulină și disfuncția ventriculară stângă. J Card Fail, 12, 644-652.

Dutka, DP, Pitt, M., Pagano, D., et al. (2006). Transportul și utilizarea glucozei miocardice la pacienții cu diabet zaharat de tip 2, disfuncție ventriculară stângă și boală coronariană. J Am Coll Cardiol, 48, 2225-2231.

Witteles, RM și Fowler, MB (2008). Dovezi clinice, mecanisme și opțiuni de tratament pentru cardiomiopatie rezistentă la insulină. J Am Coll Cardiol, 51, 93-102.

Yagyu, H., Chen, G., Yokoyama, M., și colab. (2003). Lipoprotein lipaza (LpL) de pe suprafața cardiomiocitelor crește absorbția lipidelor și produce o cardiomiopatie. J Clin Invest, 111, 419-426.

Chiu, HC, Kovacs, A., Blanton, RM, et al. (2005). Expresia transgenică a proteinei de transport acizilor grași 1 în inimă provoacă cardiomiopatie lipotoxică. Circ Res, 96, 225-233.

Vikramadithyan, RK, Hirata, K., Yagyu, H., și colab. (2005). Agoniştii receptorilor activaţi de proliferator de peroxizomi modulează funcţia inimii la şoarecii transgenici cu cardiomiopatie lipotoxică. J Pharmacol Exp Ther, 313, 586-593.

Hallsten, K., Virtanen, KA, Lonnqvist, F., et al. (2004). Creșterea captării miocardice de glucoză stimulată de insulină la pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați cu rosiglitazonă. Diabet Med, 21, 1280-1287.

Nesto, RW, Bell, D., Bonow, RO, et al. (2004). Utilizarea tiazolidindionei, retenția de lichide și insuficiența cardiacă congestivă: o declarație de consens din partea Asociației Americane a Inimii și a Asociației Americane de Diabet. Diabetes Care, 27, 256-263.

Nissen, SE și Wolski, K. (2007). Efectul rosiglitazonei asupra riscului de infarct miocardic și deces din cauze cardiovasculare. N Engl J Med, 356, 2457-2471.

Nicholl, TA, Lopaschuk, GD și McNeill, JH (1991). Efectele acizilor grași liberi și ale dicloracetatului asupra inimii izolate de șobolan diabetic. Am J Physiol, 261, H1053-H1059.

Wall, SR și Lopaschuk, GD (1989). Ratele de oxidare a glucozei în inimile de lucru izolate perfuzate cu acizi grași de la șobolani diabetici. Biochim Biophys Acta, 1006, 97-103.

Wei, Y., & Mojsov, S. (1996). Distribuția receptorilor GLP-1 și PACAP în țesuturile umane. Acta Physiol Scand, 157, 355-357.

Green, BD, Hand, KV, Dougan, JE, et al. (2008). GLP-1 și peptidele înrudite provoacă relaxarea dependentă de concentrație a aortei de șobolan printr-o cale care implică KATP și cAMP. Arch Biochem Biophys, 478, 136-142.

Basu, A., Charkoudian, N., Schrage, W., et al. (2007). Efectele benefice ale GLP-1 asupra funcției endoteliale la om: amortizare cu gliburidă, dar nu prin glimepiridă. Am J Physiol Endocrinol Metab, 293, E1289-E1295.

Timmers, L., Henriques, JP, de Kleijn, DP, et al. (2009). Exenatida reduce dimensiunea infarctului și îmbunătățește funcția cardiacă într-un model porcin de ischemie și leziuni de reperfuzie. J Am Coll Cardiol, 53, 501-510.

Bose, AK, Mocanu, MM, Carr, RD, et al. (2005). Glucagonul asemănător peptidei-1 este protector împotriva ischemiei miocardice/leziuni de reperfuzie atunci când este administrat fie ca mimetic de precondiționare, fie la reperfuzie într-un model izolat de inimă de șobolan. Cardiovasc Drugs Ther, 19, 9-11.

Nikolaidis, LA, Mankad, S., Sokos, GG, et al. (2004). Efectele peptidei asemănătoare glucagonului-1 la pacienții cu infarct miocardic acut și disfuncție ventriculară stângă după reperfuzie cu succes. Circulation, 109, 962-965.

Nikolaidis, LA, Elahi, D., Hentosz, T., et al. (2004). Peptida-1 de tip glucagon recombinant crește absorbția miocardică a glucozei și îmbunătățește performanța ventriculară stângă la câinii conștienți cu cardiomiopatie dilatată indusă de stimulare. Circulation, 110, 955-961.

Poornima, I., Brown, SB, Bhashyam, S., și colab. (2008). Perfuzia cronică cu peptidă-1 asemănătoare glucagonului susține funcția sistolica a ventriculului stâng și prelungește supraviețuirea la șobolanul spontan hipertensiv, predispus la insuficiență cardiacă. Circ Heart Fail, 1, 153-160.

Sokos, GG, Nikolaidis, LA, Mankad, S., et al. (2006). Infuzia de peptidă-1 asemănătoare glucagonului îmbunătățește fracția de ejecție a ventriculului stâng și starea funcțională la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Card Fail, 12, 694-699.

Halbirk, M., Norelund, H., Moller, N., și colab. (2009). Peptida-1 asemănătoare glucagonului crește tensiunea arterială și ritmul cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 53, A155-A156.

Tabruyn, SP, Sorlet, CM, Rentier-Delrue, F., et al. (2003). Factorul antiangiogenic 16K prolactina umană induce apoptoza dependentă de caspază printr-un mecanism care necesită activarea factorului nuclear-xB. Mol Endocrinol, 17, 1815-1823.

Hilfiker-Kleiner, D., Kaminski, K., Podewski, E., et al. (2007). O formă de prolactină de 16 kDa scindată cu catepsină D mediază cardiomiopatia postpartum. Cell, 128, 589-600.

Hilfiker-Kleiner, D., Meyer, GP, Schieffer, E., et al. (2007). Recuperarea după cardiomiopatia postpartum la 2 paciente prin blocarea eliberării de prolactină cu bromocriptină. J Am Coll Cardiol, 50, 2354-2355.

Jahns, BG, Stein, W., Hilfiker-Kleiner, D., și colab. (2008). Cardiomiopatia peripartum - o nouă opțiune de tratament prin inhibarea secreției de prolactină. Am J Obstet Gynecol, 199, e5-e6.

Hilfiker-Kleiner, D., Schieffer, E., Meyer, GP, et al. (2008). Cardiomiopatie postpartum. O urgență cardiacă pentru ginecologi, medici generaliști, interniști, pneumologi și cardiologi. Deutsches Arzteblatt, 105, 751-756.

Hopp, L., Haider, B., & Ify, L. (1996). Infarctul miocardic postpartum la pacienții care iau bromocriptină pentru prevenirea ingurgirii sânilor. Int J Cardiol, 57, 227-232.

Kaushik, P., Vatsavai, SR, Banda, VR, et al. (2004). Debut acut al cardiomiopatiei dilatative severe în timpul terapiei cu bromocriptină. Ann Pharmacother, 38, 1219-1221.

CAPITOLUL 51

Terapii bazate pe celule și inginerie tisulară în insuficiența cardiacă

Kai C. Wollert, Kerstin Bethmann și THElmut Drexler

CONCEPȚELE DE TERAPIE CELULARĂ ȘI DE INGINERIA ȚESUTURILOR

Ca urmare a strategiilor moderne de reperfuzie și a progreselor în managementul farmacologic, un număr tot mai mare de pacienți supraviețuiesc după un infarct miocardic acut (IMA). Pierderea miocardului viabil conduce la remodelarea progresivă a ventriculului stâng la mulți pacienți (vezi capitolul 15).1 Amploarea remodelării cardiace după un IAM este strâns legată de dimensiunea infarctului; cu infarcte mai mari, amploarea remodelării ventriculare stângi este mai mare, iar prognosticul este mai rău.2 Ca o consecință, IMA a devenit cea mai frecventă cauză de insuficiență cardiacă în multe țări.3 Nicio terapie actuală, cu excepția transplantului cardiac, nu abordează cauza de bază a procesului de remodelare: pierderea critică a miocardului în zona infarctată. Transplantul cardiac este, desigur, limitat de deficitul de organe donatoare și de efectele secundare asociate cu imunosupresia pe termen lung.

Cercetătorii au observat că unele cardiomiocite din zona de frontieră a infarctului pot reintra în ciclul celular și se pot diviza după un IAM.4 Descoperirile studiilor de cartografiere genetică a destinului susțin ideea că celulele stem endogene pot fi o altă sursă de cardiomiocite noi după leziuni ischemice. recuperarea funcțională după un IAM, prin

eliberarea factorilor paracrini.6 Capacitatea globală a inimii adulte de regenerare este însă limitată și majoritatea cardiomiocitelor necrotice sunt înlocuite cu țesut cicatricial după un IAM. Cu toate acestea, existența unor mecanisme de regenerare endogene poate permite terapiilor viitoare să mimeze și să amplifice aceste procese. Pot fi imaginate două abordări principale pentru a obține înlocuirea țesutului miocardic: utilizarea celulelor izolate livrate direct la miocardul bolnav (terapie celulară) sau utilizarea unei combinații de celule și biomateriale pentru a genera țesuturi funcționale tridimensionale in vitro înainte de a fi implantate în organism (ingineria tisulară).

Un infarct mediu la om distruge aproximativ 1 până la 2 miliarde de cardiomiocite. Strategiile de reparare urmăresc în consecință înlocuirea miocardului cicatrizat cu mușchiul inimii constând dintr-un număr de celule comparabil. Deoarece inima este compusă din 30% cardiomiocite și 70% celule nonmiocite (cum ar fi celulele endoteliale, celulele musculare netede și fibroblastele), regenerarea cardiacă este o chestiune nu numai de adăugare de miocite cardiace, ci și de suplimentarea nonmiocitelor.

CELULELE DONATOR POTENȚIAL (vezi capitolul 4)

Două tipuri diferite de celule pot fi utilizate pentru transplantul de celule și ingineria tisulară: celule autologe și celule alogene. Se obțin celule autologe

TDecedat.

CH 51

Terapii bazate pe celule și inginerie tisulară în insuficiența cardiacă

acest domeniu sunt informative și au determinat căutarea de surse regenerabile de celule cardiace pentru aplicații umane.

Celule fără capacitate aparentă de diferențiere a cardiomiocitelor

Mioblastele scheletice (celule satelit) sunt celule progenitoare care se află în mod normal într-o stare de repaus sub membrana bazală a fibrelor musculare mature. Mioblastele pot fi izolate din probele de biopsie a mușchilor scheletici și extinse in vitro. cu toate acestea, mioblastele păstrează proprietățile mușchilor scheletici atunci când sunt transplantate în inimile infarctate. Deși se pot contracta ca răspuns la stimularea electrică, ele nu exprimă proteine de disc intercalate, ceea ce indică faptul că majoritatea nu sunt cuplate electromecanic cu cardiomiocitele gazdă. Cu toate acestea, s-a demonstrat că transplantul de mioblast crește performanța sistolice și diastolică la modelele animale, posibil prin eliberarea de factori paracrini.13 Mioblastele, în combinație cu fibroblastele embrionare și celulele endoteliale, au fost folosite pentru a proiecta țesutul muscular scheletic vascularizat in vitro. mioblastele și plasturile musculare scheletice derivate din mioblast sunt înlocuitori imperfecti pentru miocardul deteriorat. Cu toate acestea, manipularea genetică a mioblastelor pentru a induce expresia conexinei 43 a proteinei de joncțiune a golului cardiac poate oferi un mijloc de a îmbunătăți integrarea electromecanică a acestor celule în inimile infarctate.15

Celulele stem mezenchimale reprezintă o populație rară de celule progenitoare multipotente prezente în stroma măduvei osoase și în alte țesuturi mezenchimale. Celulele stem mezenchimale pot fi extinse și induse să se diferențieze într-o varietate de tipuri de celule mezenchimale in vitro și in vivo. unii dintre acești factori sunt imunosupresori, în special pentru celulele T, iar celulele stem mezenchimale alogene pot fi astfel luate în considerare pentru uz terapeutic. Datorită activităților lor trofice, celulele stem mezenchimale par a fi inductori valoroși ai reparării și regenerării țesuturilor endogene.17 Atunci când sunt transplantate în țesut miocardic proaspăt infarct, celulele stem mezenchimale pot preveni efectele adverse ale ventriculului stâng.

remodelare. Cu toate acestea, aceste efecte par a fi legate mai degrabă de o eliberare de factori paracrini decât de diferențierea celulelor stem mezenchimale în cardiomiocite mature.19-20

Celulele progenitoare endoteliale circulante contribuie la refacerea fluxului sanguin după ischemie prin aşezarea către locurile de neovascularizare, prin diferenţierea în celule endoteliale in situ sau prin contribuţia la eliberarea de substanţe vasogenice în ţesutul subperfuzat.21-22 Măduva osoasă constituie o importantă, dar nu singura, sursă de celule progenitoare circulante23. clar că aceste celule reprezintă o populație celulară eterogenă. Majoritatea celulelor progenitoare endoteliale circulante nu prezintă nicio capacitate de expansiune clonală; aceste celule au fost, de asemenea, denumite „celule angiogenice circulante" și s-a demonstrat că promovează neovascularizarea în modelele animale de ischemie critică a membrelor posterioare sau IAM.24 Subpopulații mult mai mici de celule progenitoare endoteliale se comportă ca adevărate celule progenitoare; ele pot fi extinse clonal și diferențiate în celule endoteliale mature in situ.24 De asemenea, s-a propus că aceste celule au potențialul de a se transdiferenția în cardiomiocite, chiar dacă acest lucru poate fi un eveniment rar.25-26 Coimplantarea celulelor progenitoare endoteliale umane extinse prin cultură și a celulelor stem mezenchimale stem mezenchimale, matrice se vasculare, a fost folosită într-o rețea de matrigel matrigel. la șoarecii imunodeficienți in vivo. Deoarece atât celulele progenitoare endoteliale, cât și celulele stem mezenchimale sunt ușor disponibile de la pacienți, aceste date sugerează o posibilă strategie viitoare pentru vascularizarea țesuturilor terapeutice.27 Pot fi necesare strategii de îmbunătățire a funcționalității celulelor progenitoare endoteliale atunci când celulele sunt izolate de la pacienții cu factori de risc cardiovascular.28-29.

Celulele progenitoare de cardiomiocite (vezi capitolul 4)

Celulele stem embrionare sunt celule stem pluripotente derivate din masa celulară internă a blastocistelor. În condiții specifice de cultură, celulele stem embrionare se pot diferenția în tipuri de celule din toate cele trei straturi germinale și generează, de exemplu, celule endoteliale, celule musculare netede vasculare și cardiomiocite30-32; acest lucru le face o sursă atractivă pentru terapia cu celule cardiace și ingineria țesuturilor.33 Cardiomiocitele derivate din celule stem embrionare umane prezintă proprietăți structurale și funcționale ale cardiomiocitelor în stadiu incipient care se cuplează cu cardiomiocitele gazdă atunci când sunt transplantate în miocard normal sau infarct. Primele rapoarte au demonstrat

potențialul lor de a funcționa ca stimulatoare cardiace biologice.34 Date mai recente au arătat că transplantul unui număr suficient de celule stem embrionare murine implicate cardiac în miocardul de oaie infarct poate promova îmbunătățiri ale funcției sistolice.35 În teorie, un număr infinit de cardiomiocite ar putea fi obținute din clones de celule stem embrionare umane. Cu toate acestea, problemele etice și juridice nerezolvate, preocupările cu privire la tumorigenitatea celulelor stem embrionare reziduale în preparatele de cardiomiocite derivate din celule stem embrionare și necesitatea de a utiliza celule alogene pentru transplant împiedică în prezent utilizarea acestora în studiile clinice. Este important să se perfecționeze protocoalele de diferențiere și izolare celulară care produc populații de celule foarte purificate pentru transplant. Acest lucru ar putea fi cel mai bine realizat prin sortarea celulelor prin intermediul markerilor membranari specifici tipului de celule; abordările alternative ar putea include metode genetice care implică construcții promotoare specifice tipului de celule care conduc expresia proteinelor marker sau supraviețuirea selectată prin rezistență la antibiotice.10

S-a demonstrat că fibroblastele umane adulte pot fi reprogramate la o stare pluripotentă prin transducția retrovirală a patru factori de transcripție (o combinație de OCT4, SOX2, KLF4 și Myc, sau o combinație de OCT4, SOX2, NANOG și LIN28). menținut în cultură timp de câteva luni și poate fi indus să se diferențieze în derivați ai tuturor celor trei straturi germinale. S-a demonstrat că celulele iPS au potențialul de a se diferenția în cardiomiocite funcționale, cu un profil de expresie genică și proprietăți electrofiziologice care sunt similare cu cele ale cardiomiocitelor derivate din celule stem embrionare.38 În viitor, celulele iPS pot permite derivarea cardiomiocitelor autologe și a celulelor vasculare pentru terapie cu motorul miocardic și țesut (fig. 1). Probleme de siguranță

Pluripotența celulelor stem spermatogoniale de șoarece a fost evidențiată în mai multe studii. Aceste celule sunt responsabile de menținerea spermatogenezei de-a lungul vieții la șoarecele mascul.39-40 În cultură, celulele stem spermatogoniale adulte dobândesc proprietăți ale celulelor stem embrionare. Aceste celule stem adulte pluripotente se diferențiază spontan în derivați ai celor trei straturi germinale embrionare in vitro, inclusiv cardiomiocite și celule vasculare. Este de imaginat că stabilirea celulelor stem umane multipotente adulte din linia germinativă din probe de biopsie testiculară poate permite terapii pe bază de celule autologe fără problemele etice și imunologice asociate cu celulele stem embrionare umane sau riscul activării proto-oncogenei inerent celulelor iPS.

Populații de celule distincte care exprimă proteine marker de celule stem au fost identificate în inima șoarecelui adult și în inima umană.41 La oameni, o populație de celule eterogenă a fost izolată din probele de biopsie atrială și ventriculară care formează clustere multicelulare clonale în cultură în suspensie, care au fost denumite „cardiosfere”. periferia. Injectarea de celule expandate din cultură, derivate din cardiosferă în zona de frontieră a infarctului miocardic îmbunătățește funcția sistolica la șoarecii imunodeficienți; de remarcat este că acest efect a fost asociat cu diferențierea celulelor derivate din cardiosferă în cardiomiocite și celule endoteliale.43 Dacă această constatare este confirmată, celulele

progenitoare rezidente cardiace sunt foarte promițătoare pentru aplicații clinice, deoarece pot fi o sursă de celule autologe cu potențial de diferențiere cardiacă.

STRATEGII DE TRANSPLANT DE CELULE

Scopul oricărei strategii de livrare a celulelor este de a transplanta un număr suficient de celule în regiunea de interes miocardică și de a obține retenția maximă a celulelor în acea zonă (Tabelul 51-2). Retenția celulară poate fi definită ca fracțiunea de celule transplantate reținută în miocard pentru o perioadă scurtă de timp. Mediul local este un determinant important al retenției celulare, deoarece influențează supraviețuirea celulară pe termen scurt și, dacă se utilizează o abordare transvasculară, aderența celulară, transmigrarea prin peretele vascular și invazia tisulară. Strategiile transvasculare sunt potrivite în special pentru tratamentul miocardului recent infarctat și reperfuzat atunci când chimioatractanții sunt foarte exprimați.44-45 Aplicarea selectivă intracoronară furnizează celulele în mod omogen la locul leziunii tisulare. În anumite studii, celulele măduvei osoase neselectate au fost eliberate prin lumenul central al unui cateter cu balon deasupra firului în timpul umflărilor tranzitorii ale balonului pentru a maximiza timpul de contact al celulelor cu microcirculația arterei asociate infarctului46,47. Celulele de măduvă osoasă neselectate marcate cu (18FDG) au fost perfuzate în artera legată de infarct, aproximativ 3% din celule au fost detectate în miocardul infarct. În modelele experimentale, administrarea intravenoasă a celulelor progenitoare endoteliale și a celulelor stem mezenchimale s-a dovedit că îmbunătățește funcția cardiacă după IMA. Cu toate acestea, orientarea celulelor către organele noncardiace limitează aplicabilitatea acestei abordări. Într-adevăr, într-un studiu clinic, homing-ul celulelor măduvei osoase neselectate în regiunea infarctată a fost observată numai după administrarea intracoronariană cu stop-flow, dar nu după perfuzia intravenoasă.47 Tehnicile de injecție directă pot fi mai potrivite pentru pacienții care se prezintă târziu în procesul bolii, când o arteră coronară oclusă împiedică livrarea celulelor transvasculare sau când țesuturile inimii sunt exprimate la nivel scăzut de semnale ale inimii.

STADIUL ACTUAL AL TERAPIEI CELULARE LA PACIENȚI CU INFARCT AUT DE MIOCARDIA ȘI INSUFICIENTĂ CARDIACA

Studiile preclinice au demonstrat că transplantul de celule stem hematopoietice derivate din măduva osoasă, de celule progenitoare endoteliale sau de celule stem mezenchimale poate promova îmbunătățiri funcționale în modelele animale de IAM. Transdiferențierea celulelor transplantate în cardiomiocite și celule endoteliale a fost oferită ca o explicație pentru aceste îmbunătățiri,48,49, dar importanța cantitativă a grefei celulelor stabile și a transdiferențierii pentru efectele funcționale a fost contestată. Acum se crede că îmbunătățirile raportate la aceste modele sunt mediate în principal de efectele paracrine (Figura 51-3).

Studii randomizate cu celule de măduvă osoasă neselectate

Majoritatea cercetătorilor clinici au ales o abordare pragmatică prin utilizarea celulelor măduvei osoase nefracţionate, care conţin diferite populaţii de celule stem şi progenitoare, precum şi tipuri de celule hematopoietice mai diferenţiate. În toate aceste studii, după ce artera legată de infarct a fost reperfuzată și a fost plasat un stent, celulele au fost introduse în arteră printr-o abordare cu cateter cu balon cu stop-flux. În șase studii, celulele au fost livrate în câteva zile după reperfuzia coronariană pentru a îmbunătăţi funcţia sistolice și a preveni remodelarea adversă; într-un studiu, celulele măduvei osoase au fost transplantate la pacienți cu insuficiență cardiacă ischemică, la luni și ani după IAM (Tabelul 51-3).54-00

FIGURA 51-2 Localizarea miocardică și biodistribuția celulelor măduvei osoase nefracţionate după perfuzia intracoronară. La nouă zile după angioplastia primară și implantarea de stent pentru infarctul miocardic acut, pacientul a primit o perfuzie intracoronară de celule autologe nucleate de măduvă osoasă în artera coronară circumflexă stângă, care avea stent. O mică fracțiune de celule a fost radiomarcată cu 2-[fluor-18]-fluor-2-deoxi-D-glucoză (18FDG) chiar înainte de transferul intracoronar. Imagistica cu tomografie cu emisie de pozitroni (PET) a fost efectuată la 65 de minute după transferul celulei. Sunt prezentate vederi PET oblic posterior stâng (A) și oblic anterior stâng (B) ale pieptului și abdomenului superior. Aproximativ 3% din celule se aflau pe peretele lateral al inimii; cea mai mare parte a activității rămase este detectată în ficat și splină. (Adaptat de la Hofmann M, Wollert KC, Meyer GP, et al. Monitoring of bone maduing cell homing into the infarcted human myocard. Circulation 2005;1 1 1:2198-2202.)

experiența combinată din aceste studii indică faptul că livrarea intracoronară a celulelor măduvei osoase neselectate este fezabilă și probabil sigură. Cu toate acestea, rezultatele acestor studii randomizate au fost mixte: Unele studii au demonstrat îmbunătățiri semnificative ale funcției sistolice ventriculare stângi globale și regionale54-50-59-00; un studiu a demonstrat îmbunătățiri numai în funcția regională57; și un studiu nu a demonstrat deloc îmbunătățiri semnificative.58 Deși motivele acestor rezultate eterogene sunt dificil de rezolvat, s-a susținut că diferențele în metodele de preparare a celulelor și momentul transferului celular ar fi putut fi critice.55-57-58-01 Metaanalizele studiilor randomizate și nerandomizate publicate, care implică un total de aproximativ 100 de pacienți, contribuie la o contribuție modestă la transferul celulelor la aproximativ 100 de pacienți. funcția cardiacă după IAM, dincolo de terapia intervențională și medicală actuală.02-05

Studii clinice în curs de desfășurare la pacienții cu boală coronariană

Pe baza profilului de siguranță favorabil și a datelor promițătoare de eficacitate, mai multe studii clinice sunt în curs de desfășurare pentru a explora în continuare perspectiva terapiei celulare la pacienții cu diferite manifestări ale bolii coronariene. După cum se discută mai

jos, problemele importante sunt abordate în aceste studii de a doua generație în încercarea de a maximiza beneficiul pacientului (Tabelul 51-4). Având în vedere variația rezultatelor cu protocoale de izolare celulară aparent similare în studiile anterioare, va fi important să se stabilească teste care evaluează funcționalitatea celulei și calitatea produsului celular.

Transplant de mioblast scheletic

În primul studiu randomizat, controlat cu placebo al transplantului de mioblast scheletic după infarct miocardic, 00 de pacienți au fost tratați cu mioblaste scheletice autologe extinse prin cultură sau cu placebo la cel puțin 4 săptămâni după infarctul miocardic. Celulele au fost injectate în zona de graniță a infarctului în timpul operației de bypass. Transplantul de mioblast nu a îmbunătățit funcția ventriculară stângă regională sau globală, obiectivele principale ale studiului. O scădere semnificativă a volumelor ventriculare stângi, totuși, a fost observată după terapia celulară. O incidență mai mare a aritmiilor a fost observată la pacienții tratați cu mioblast, dar acest lucru nu s-a tradus în diferențe în evenimentele adverse cardiace majore după 0 luni.

Probleme de abordat la bancă și pe noptieră

Rezultatele mixte din studiile randomizate ale celulelor măduvei osoase ne amintesc că problemele procedurale, cum ar fi metoda de preparare a celulelor, doza celulelor și momentul transferului celular, trebuie să fie îmbunătățite în continuare în studiile viitoare. Pot fi necesare diferite populații de celule și metode de livrare celulară pentru a obține efecte terapeutice optime imediat sau mai târziu după IMA. Subgrupurile de pacienți care obțin cel mai mare beneficiu din transferul de celule trebuie identificate prospectiv (de exemplu, pacienții care se prezintă târziu după debutul simptomelor, la care se poate aștepta puțină salvare miocardică de la terapia de reperfuzie). Efectul transferului de celule ale măduvei osoase asupra obiectivelor clinice este în prezent necunoscut. Îmbunătățiri semnificative ale obiectivelor clinice combinate au fost observate în cel mai mare studiu randomizat67, într-un studiu de cohortă68 și în unele dintre meta-analize63-65; cu toate acestea, sunt încă necesare studii de rezultat în care pregătirea celulelor și strategiile de livrare sunt optimizate. Rezultatele studiilor de etichetare celulară indică faptul că mai puțin de 5% din celulele măduvei osoase nucleate neselectate sunt reținute în zona infarctată după livrarea intracoronariană la pacienți (vezi Figura 51-2).47 Este de imaginat că strategiile farmacologice ar putea fi utilizate pentru a îmbunătăți capacitatea de homing sau alți parametri funcționali ai celulelor; rezultatele studiilor experimentale indică în această direcție.28,29 Scopul final al terapiei cu celule stem este înlocuirea zonei infarctate cu noi cardiomiocite contractile și complet integrate. Deși celulele măduvei osoase neselectate pot avea un efect favorabil asupra funcției sistolice, probabil că nu generează miocard nou. Există dovezi că efectele paracrine joacă un rol important în transferul celulelor măduvei osoase. De fapt, s-a demonstrat că celulele măduvei osoase secretă o serie de factori proangiogenici69, ceea ce este în concordanță cu îmbunătățirile funcției microvasculare observate după transferul celulelor măduvei osoase la pacienți.70 Rezultatele studiilor experimentale sugerează că angiogeneza îmbunătățită după IAM poate îmbunătăți vindecarea infarctului și metabolismul energetic în zona de graniță a

infarctului.71-74. după IAM.75 Lipsa unei adevărate regenerări cardiace ar trebui să stimuleze cercetările de bază în continuare asupra perspectivelor terapeutice ale celulelor progenitoare de cardiomiocite.

INGINERIA ȚESUTURILOR

Un infarct miocardic reprezintă un mediu ostil ischemic, necrotic sau cicatrici, sau o combinație. Ca o consecință, transplantul de celule este în general însoțit de moarte celulară extinsă și integrare celulară inadecvată. Transplantul de celule poate afecta pozitiv răspunsul de vindecare după un IAM (de exemplu, prin efecte paracrine); cu toate acestea, este îndoielnic dacă terapia celulară va putea vreodată să înlocuiască o cicatrice de infarct cronic cu un miocard nou, care este plin dens cu cardiomiocite mature, susținând vasele de sânge, celulele interstițiale și matricea. Ingineria țesutului miocardic poate oferi un mijloc de a obține o adevărată regenerare cardiacă. Ingineria tisulară are ca scop generarea de înlocuitori funcționali de țesuturi tridimensionale în afara corpului, care pot fi adaptați în dimensiune, formă și funcție înainte de a fi implantați în corp. Ingineria tisulară este un domeniu extrem de interdisciplinar și necesită o colaborare strânsă între oamenii de știință în materie de materiale, ingineri și oameni de știință a vieții. Ingineria tisulară a fost obișnuită

CH 51

Dacă nu se specifică altfel, se utilizează surse de celule autologe. IMA, infarct miocardic acut; CABG, bypass coronarian; G-CSF, factor de stimulare a coloniilor de granulocite; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; LVESV, volumul telesistolic al ventriculului stâng; MVO2, consum maxim de oxigen; QOL, calitatea vieții.

(Din Wollert, KC și Drexler, HC (2010). Terapia celulară pentru tratamentul bolii coronariene: o evaluare critică. Nat Rev Cardiol. 7:204-215.)

generează valve cardiace76 și a condus deja la aplicații clinice inițiale, cu rezultate încurajatoare.77-78 În mod similar, grefele vasculare au fost generate din celule autologe și au fost transplantate cu succes la pacienți.79

Principii de bază ale ingineriei țesuturilor miocardice

Ingineria țesuturilor miocardice confruntă oamenii de știință cu provocări extraordinare, deoarece restabilirea funcției inimii prin înlocuirea țesutului miocardic necesită o perioadă lungă de timp.

integrarea electromecanică și vasculară a unei grefe complexe, multicelulare, tridimensionale în țesutul gazdă. Construcțiile miocardice prelucrate prin inginerie tisulară ar trebui să aibă proprietăți contractile clar definite, să fie de dimensiuni mari, să devină

vascularizate și integrate în miocardul gazdă și să îmbunătățească funcția contractilă a inimii infarctate.80 Abordarea clasică a ingineriei tisulare constă în construirea unei schele pe care țesutul poate crește. Astfel de schele, care sunt biodegradabile într-o anumită măsură, sunt apoi însămânțate cu celule donatoare, factori de creștere sau ambele. Pe urmă, schelele

sunt cultivate într-un bioreactor special conceput care furnizează oxigen și nutrienți într-un micromediu fizico-chimic optimizat. Când celulele s-au asamblat și au umplut schela, structura este îndepărtată din bioreactor și implantată în corpul pacientului (Figura 51-4). Biomaterialele de schele utilizate pentru ingineria țesuturilor cardiace ar trebui să fie autologe și ar trebui să îmbunătățească atașarea celulelor, creșterea și diferențierea. Pentru a obține îmbunătățiri funcționale, biomaterialul trebuie să încurajeze integrarea mecanică și electrică cu țesutul gazdă. În cele din urmă, proprietățile elastice ale biomaterialului trebuie să se potrivească cu proprietățile elastice ale inimii native pentru a rezista mișcării continue de întindere-relaxare a miocardului care are loc la fiecare bătăi ale inimii (Tabelul 51-5).81 O discuție detaliată a materialelor sintetice și biologice utilizate în ingineria țesuturilor miocardice este disponibilă în altă parte.82

(autolog sau alogen)

FIGURA 51-4 Principii de bază ale ingineriei tisulare. Consultați secțiunea „Principii de bază ale ingineriei țesuturilor miocardice" din text pentru detalii.

Biocompatibilitate Biomaterialul nu trebuie respins sau induce o

răspuns inflamator in vivo; ar trebui să reflecte matricea extracelulară a țesutului pe care intenționează să îl înlocuiască. Viteza de degradare a biomaterialului ar trebui să se

potrivească cu rata de regenerare a țesutului gazdă, iar produsele secundare de degradare trebuie să fie netoxice și îndepărtate cu ușurință din organism. Biomaterialul ar trebui să îmbunătățească aderența celulară, alinierea, supraviețuirea și diferențierea și ar trebui să încurajeze vascularizarea.

Mecanic	Biomaterialul trebuie să ofere suport mecanic
integritate	pentru a rezista la întinderea-relaxarea continuă

mișcarea miocardului.

Electrice	Biomaterialul trebuie să permită integrarea electrică a
integritatea	grefei proiectate cu țesutul nativ pentru a permite

excitabilitatea corespunzatoare a gazdei si a tesutului grefat si sustinerea electrica a propagarii frontului de unda.

Adaptat după Jawad H, Lyon AR, Harding SE, et al. Ingineria țesutului miocardic. Br Med Bull 2008;87:31-47.

Experienta preclinica cu ingineria tesuturilor miocardice

Cel puțin trei strategii au fost dezvoltate pentru a construi echivalente de mușchi cardiac contractil: (1) abordarea clasică de însămânțare a miocitelor cardiace pe matrici preformate; (2) captarea în matrice lichidă, care susține tendința miocitelor cardiace de a forma agregate contractante; și (3) stivuirea monostraturilor de miocite cardiace pentru a forma construcții de mușchi cardiac multistratificat (Figura 51-5 și Tabelul 51-6).83

Dezvoltarea forței sistolice este cea mai importantă caracteristică a miocardului artificial. Sunt disponibile date despre proprietățile contractile pentru țesutul miocardic artificial, care este dezvoltat prin însămânțarea miocitelor cardiace de șobolan neonatal pe bureți de colagen84; pentru țesutul cardiac modificat, care se formează după captarea celulelor cardiace de șobolan neonatal într-un mediu de matrice extracelulară care conține colagen lichid de șobolan de tip I85; și monostraturi de miocite cardiace de șobolan neonatal stivuite (vezi Tabelul 51-6).86 Forța maximă de contracție a fost de 0,02 mN în țesutul miocardic artificial și de 2 până la 4 mN în țesutul cardiac modificat și monostraturile stivuite. Forța contractilă scăzută în țesutul miocardic artificial indică un posibil dezavantaj conceptual al matricelor preformate în ingineria țesutului miocardic. În esență, miocitele cardiace sunt forțate să semene un mediu definit structural dacă sunt folosite matrici preformate și par a fi limitate în potențialul lor de a se organiza în unități tridimensionale generatoare de forță.83 În țesutul miocardic nativ, celulele sunt deosebit de dense în comparație cu alte țesuturi, cum ar fi valvele și vasele cardiace. În plus, cardiomiocitele sunt

strâns interconectate cu joncțiunile gap. Prin urmare, schelele preformate pot atenua conexiunile celulă la celulă.87 Metodele actuale susțin tendința miocitelor cardiace de a forma în mod liber agregate contractile, de a-și produce propria matrice de susținere și de a se organiza în structuri miocardice complexe în absența materialelor de schelă preformate obstructive; aceste metode par a fi avantajoase din punct de vedere funcţional dar şi structural.83

PROVOCĂRI ȘI DIRECȚII VITORIALE

Grosimea țesutului cardiac care poate fi proiectat in vitro este limitată de distanțele maxime de difuzie pentru oxigen și nutrienți. Angiogeneza devine esențială pentru a proiecta țesutul cardiomiocitar cu o grosime mai mare de 200 pm.88 Generarea de grefe vascularizate este deosebit de importantă pentru a face trecerea de la modele de rozătoare la modele animale mai mari și, eventual, la pacienții cu o grosime medie a peretelui ventricularului stâng de 10 până la 15 mm. O serie de strategii sunt în prezent explorate pentru a crea o reţea vasculară funcțională în interiorul unei grefe miocardice proiectate înainte de implantare. Grefele prevascularizate se pot anastomoza rapid cu țesutul gazdă și pot îmbunătăți supraviețuirea și diferențierea țesutului. În plus, dovezile tot mai mari susțin rolul vasculaturii în reglarea formării modelului și diferențierea țesuturilor. Astfel ţesuturile prevascularizate beneficiază şi de o contribuţie intrinsecă a sistemului lor vascular la dezvoltarea lor.89

Unii cercetători au proiectat țesutul miocardic în jurul unui vas nativ.88-90 Acest lucru a fost realizat in vitro cu o aortă de șobolan care a fost montată într-un bioreactor și perfuzată cu mediu de cultură celulară. Rata de supraviețuire a cardiomiocitelor de șobolan neonatal, care au fost încorporate în lipici de fibrină și poziționate în jurul vasului aortic, a fost semnificativ mai mare atunci când vasul a fost perfuzat.90 În mod similar, cardiomiocitele de șobolan neonatal au fost suspendate în Matrigel și însămânțate în jurul unui șunt arteriovenos care a fost creat în interiorul unei culturi de policarbonat de șobolan88. celule cardiace de șobolan neonatal in vitro și au observat formarea spontană de fire de cardiomiocite care au fost căptușite de vase de sânge nou formate care s-au interconectat cu sistemul vascular gazdă după transplantul pe șobolan infarct

interesul a fost că prezența celulelor endoteliale a sporit proliferarea cardiomiocitelor în grefe, în timp ce prezența fibroblastelor embrionare a scăzut moartea celulelor endoteliale și a stimulat proliferarea celulelor endoteliale.92 Inimi cadavere decelularizate cu o geometrie tridimensională intactă.

PIPAAm, poli-N-izopropilacrilamidă.

iar vascularizația poate servi drept schele pentru proiectarea unei inimi întregi. Dovada conceptului a fost obținută cu inimi de șobolan decelularizate care au fost repopulate cu

cardiomiocite neonatale și celule endoteliale aortice de șobolan în condiții fiziologice simulate pentru maturarea organelor.93

În majoritatea studiilor experimentale în ingineria țesuturilor miocardice, cardiomiocitele fetale sau neonatale de șobolan au fost folosite ca sursă principală de celule. Identificarea tipurilor de celule care sunt potrivite pentru aplicații umane continuă să fie o provocare majoră. Deși rezultatele studiilor indică faptul că cardiomiocitele derivate din celule stem embrionare pot fi utilizate pentru ingineria țesuturilor92-94 și că celulele stem spermatogonale și celulele iPS pot fi diferențiate în cardiomiocite38-40, riscul de formare a teratomului care este asociat cu aceste tipuri de celule trebuie abordat. Cu oricare dintre aceste surse de celule, va fi o provocare formidabilă să obțineți cantități suficiente de celule pentru uz clinic.

Biomaterialele sintetice și naturale care sunt utilizate în prezent pentru ingineria țesuturilor miocardice servesc în principal ca schele pentru a permite asamblarea și alinierea adecvată a celulelor. Biomaterialele mai noi, „inteligente" oferă semnale suplimentare pentru adeziunea, creșterea sau migrarea celulelor. Eliberarea temporizată a factorilor din aceste biomateriale de generație următoare poate fi reglată prin proiectare chimică pentru a direcționa căile de diferențiere celulară, cum ar fi angiogeneza și maturarea vasculară.95 Biomaterialele „inteligente" ar putea fi utilizate și pentru inginerie in situ,81 care implică o injectare directă a biomaterialelor, singure sau în combinație cu celule, în miocardul bolnav. S-a propus că biomaterialele inteligente pot fi folosite pentru a proiecta personalizat micromediul cardiac și pentru a stimula procesele de reparare endogene.95

În concluzie, ingineria țesuturilor miocardice are un mare potențial de a îmbunătăți funcția inimii în deficiență și de a reduce ratele de morbiditate și mortalitate în rândul pacienților care trăiesc cu insuficiență cardiacă. În prezent, dezvoltarea aplicațiilor clinice ale ingineriei țesuturilor miocardice pare lungă și anevoioasă. Mai multe etape trebuie atinse (Figura 51-6). Având în vedere amploarea epidemiei de insuficiență cardiacă și lipsa actuală de strategii regenerative, cercetările intensive în domeniul ingineriei țesutului miocardic vor continua și ar putea permite în cele din urmă alternative terapeutice la transplantul de inimă.

REFERINȚE

McMurray, JJ și Pfeffer, MA (2005). Insuficiență cardiacă. Lancet, 365, 1877-1889.

Cohn, JN, Ferrari, R. și Sharpe, N. (2000). Remodelarea cardiacă - concepte și clinică Q

implicații calice: o lucrare de consens de la un forum internațional privind remodelarea cardiacă. În numele unui forum internațional pentru remodelarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 35, 569-582. jţ

Gheorghiade, M., & Bonow, RO (1998). Insuficiența cardiacă cronică în Statele Unite: a

manifestare a bolii coronariene. Circulation, 97, 282-289. H

Beltrami, AP, Urbanek, K., Kajstura, J., et al. (2001). Dovezi că miocitele cardiace umane se divid după infarct miocardic. N Engl J Med, 344, 1750-1757.

Hsieh, PC, Segers, VF, Davis, ME, et al. (2007). Dovezi dintr-un studiu de cartografiere genetică care arată că celulele stem reîmprospătează cardiomiocitele mamiferelor adulte după leziuni.

Nat Med, 13, 970-974. 3

Fazel, S., Cimini, M., Chen, L., și colab. (2006). Celulele cardioprotectoare c-kit+ sunt din

măduva osoasă și reglează echilibrul miocardic al citokinelor angiogene. J Clin Invest, 116, 1865-1877. $

Laflamme, MA și Murry, CE (2005). Regenerarea inimii. Nat Biotechnol, 23, 845-856.

Khademhosseini, A., Langer, R., Borenstein, J., et al. (2006). Tehnologii la microscale

pentru ingineria țesuturilor și biologie. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 2480-2487. 3

Dimmeler, S. și Leri, A. (2008). Îmbătrânirea și boala ca modificatori ai eficacității terapiei celulare. Circ Res, 102, 1319-1330.

Passier, R., van Laake, LW și Mummery, CL (2008). Terapie pe bază de celule stem și lecții din inimă. Nature, 453, 322-329.

Murry, CE, Field, LJ, & Menasche, P. (2005). Repararea cardiacă pe bază de celule: reflecții la punctul de 10 ani. Circulation, 112, 3174-3183.

Dowell, JD, Rubart, M., Pasumarthi, KB, et al. (2003). Transplant de miocite și celule stem miogenice în inimă. Cardiovasc Res, 58, 336-350.

Menasche, P. (2007). Mioblastele scheletice ca agent terapeutic. Prog Cardiovasc Dis, 50,

—

7-17.

ft

Levenberg, S., Rouwkema, J., Macdonald, M., și colab. (2005). Ingineria țesutului muscular scheletic vascularizat. Nat Biotechnol, 23, 879-884.

Roell, W., Lewalter, T., Sasse, P., et al. (2007). Grefarea celulelor care exprimă conexina 43 previne aritmia post-infarct. Nature, 450, 819-824.

Pittenger, MF și Martin, BJ (2004). Celulele stem mezenchimale și potențialul lor ca terapie cardiacă. Circ Res, 95, 9-20.

Caplan, AI (2007). Celule stem mezenchimale adulte pentru ingineria țesuturilor versus medicina regenerativă. J Cell Physiol, 213, 341-347.

Sutherland, FW, Perry, TE, Yu, Y., și colab. (2005). De la celule stem la valva cardiacă semilunară autologă viabilă. Circulaţie, 111, 2783-2791.

Dai, W., Hale, SL, Martin, BJ, et al. (2005). Transplantul alogenic de celule stem mezenchimale în miocardul de șobolan postinfarct: efecte pe termen scurt și lung. Circulaţie, 112, 214-223.

Gnecchi, M., He, H., Liang, OD, et al. (2005). Acțiunea paracrină reprezintă o protecție marcată a inimii ischemice de către celulele stem mezenchimale modificate cu Akt. Nat Med, 11, 367-368.

Carmeliet P. (2000). Mecanisme de angiogeneză și arteriogeneză. Nat Med, 6, 389-395.

Urbich, C. și Dimmeler, S. (2004). Celulele progenitoare endoteliale: caracterizare și rol în biologia vasculară. Circ Res, 95, 343-353.

Aicher, A., Rentsch, M., Sasaki, K., et al. (2007). Celulele progenitoare circulante non-derivate din măduva osoasă contribuie la neovascularizarea postnatală în urma ischemiei tisulare. Circ Res, 100, 581-589.

Prater, DN, Case, J., Ingram, DA, et al. (2007). Ipoteza de lucru pentru redefinirea celulelor progenitoare endoteliale. Leucemie, 21, 1141-1149.

Badorff, C., Brandes, RP, Popp, R., et al. (2003). Transdiferențierea celulelor progenitoare endoteliale umane adulte derivate din sânge în cardiomiocite active funcțional. Circulaţie, 107, 1024-1032.

Gruh, I., Beilner, J., Blomer, U., et al. (2006). Nu există dovezi de transdiferenţiere a celulelor progenitoare endoteliale umane în cardiomiocite după cocultura cu cardiomiocite de șobolan neonatal. Circulation, 113, 1326-1334.

Melero-Martin, JM, De Obaldia, ME, Kang, SY, et al. (2008). Proiectarea rețelelor vasculare robuste și funcționale in vivo cu celule progenitoare umane adulte și derivate din sângele ombilical. Circ Res, 103, 194-202.

Sasaki, K., Heeschen, C., Aicher, A., et al. (2006). Pretratamentul ex vivo al celulelor mononucleare din măduva osoasă cu amplificator endotelial de NO sintetază AVE9488 îmbunătățește activitatea lor funcțională pentru terapia celulară. Proc Natl Acad Sci USA, 103, 14537-14541.

Sorrentino, SA, Bahlmann, FH, Besler, C., et al. (2007). Stresul oxidant afectează capacitatea de reendotelizare in vivo a celulelor progenitoare endoteliale de la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: restaurare de către agonistul receptor gamma activat de peroxizomi, rosiglitazonă. Tiraj, 116, 163-173.

Kehat, I., Kenyagin-Karsenti, D., Snir, M., et al. (2001). Celulele stem embrionare umane se pot diferenția în miocite cu proprietăți structurale și funcționale ale cardiomiocitelor. J Clin Invest, 108, 407-414.

Levenberg, S., Golub, JS, Amit, M., și colab. (2002). Celule endoteliale derivate din celule stem embrionare umane. Proc Natl Acad Sci USA, 99, 4391-4396.

Ferreira, LS, Gerecht, S., Shieh, HF, et al. (2007). Celulele progenitoare vasculare izolate din celulele stem embrionare umane dau naștere la celule endoteliale și musculare netede și formează rețele vasculare in vivo. Circ Res, 101, 286-294.

Zimmermann, WH, & Eschenhagen, T. (2007). Celule stem embrionare pentru ingineria mușchilor cardiaci. Trends Cardiovasc Med, 17, 134-140.

Kehat, I., Khimovich, L., Caspi, O., et al. (2004). Integrarea electromecanică a cardiomiocitelor derivate din celule stem embrionare umane. Nat Biotechnol, 22, 1282-1289.

Menard, C., Hagege, AA, Agbulut, O., et al. (2005). Transplantul de celule stem embrionare de șoarece cu infarct miocardic la miocardul de oaie: un studiu preclinic. Lancet, 366, 1005-1012.

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., și colab. (2007). Inducerea celulelor stem pluripotente din fibroblaste umane adulte de către factori definiți. Cell, 131, 861-872.

Yu, J., Vodyanik, MA, Smuga-Otto, K., et al. (2007). Linii de celule stem pluripotente induse derivate din celule somatice umane. Știință, 318, 1917-1920.

Mauritz, C., Schwanke, K., Reppel, M., et al. (2008). Generarea de miocite cardiace murine funcționale din celule stem pluripotente induse. Circulation, 118, 507-517.

Guan, K., Nayernia, K., Maier, LS, et al. (2006). Pluripotența celulelor stem spermatogoniale din testicul de șoarece adult. Nature, 440, 1199-1203.

Seandel, M., James, D., Shmelkov, SV, și colab. (2007). Generarea de celule stem adulte multipotente funcționale de la progenitori de linie germinativă GPR125+. Nature, 449, 346-350.

Wu, SM, Chien, KR și Mummery, C. (2008). Originile și destinele celulelor progenitoare cardiovasculare. Cell, 132, 537-543.

Messina, E., De Angelis, L., Frati, G., et al. (2004). Izolarea și extinderea celulelor stem cardiace adulte din inima umană și murină. Circ Res, 95, 911-921.

Smith, RR, Barile, L., Cho, HC, et al. (2007). Potențialul de regenerare al celulelor derivate din cardiosferă s-a extins din probele de biopsie endomiocardică percutanată. Circulation, 115, 896-908.

Frangogiannis, NG (2006). Baza mecanică a vindecării infarctului. Antioxid Redox Signal, 8, 1907-1939.

Schachinger, V., Aicher, A., Dobert, N., et al. (2008). Studiu pilot asupra factorilor determinanți ai recrutării celulelor progenitoare la miocardul uman infarctat. Circulaţie, 118, 1425-1432.

Strauer, BE, Brehm, M., Zeus, T., et al. (2002). Repararea miocardului infarctat prin transplant autolog de celule mononucleare de măduvă osoasă intracoronară la om. Tiraj, 106, 1913-1918.

Hofmann, M., Wollert, KC, Meyer, GP, et al. (2005). Monitorizarea celulelor măduvei osoase în miocardul uman infarctat. Circulation, 111, 2198-2202.

Orlic, D., Kajstura, J., Chimenti, S., și colab. (2001). Celulele măduvei osoase regenerează miocardul infarct. Nature, 410, 701-705.

Kocher, AA, Schuster, MD, Szabolcs, MJ și colab. (2001). Neovascularizarea miocardului ischemic de către angioblastele umane derivate din măduva osoasă previne apoptoza cardiomiocitelor, reduce remodelarea și îmbunătățește funcția cardiacă. Nat Med, 7, 430-436.

Ziegelhoeffer, T., Fernandez, B., Kostin, S., et al. (2004). Celulele derivate din măduva osoasă nu se încorporează în vascularizația adultă în creștere. Circ Res, 94, 230-238.

Murry, CE, Soonpaa, MH, Reinecke, H., și colab. (2004). Celulele stem hematopoietice nu se transdiferențiază în miocite cardiace în infarctele miocardice. Nature, 428, 664-668.

Balsam, LB, Wagers, AJ, Christensen, JL și colab. (2004). Celulele stem hematopoietice adoptă destinele hematopoietice mature în miocardul ischemic. Nature, 428, 668-673.

Kinnaird, T., Stabile, E., Burnett, MS, et al. (2004). Celulele stromale derivate din măduvă exprimă gene care codifică un spectru larg de citokine arteriogenice și promovează arteriogeneza in vitro și in vivo prin mecanisme paracrine. Circ Res, 94, 678-685.

Wollert, KC, Meyer, GP, Lotz, J., et al. (2004). Transferul intracoronar de celule ale măduvei osoase autologe după infarctul miocardic: studiul clinic controlat randomizat BOOST. Lancet, 364, 141-148.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Celulele progenitoare derivate din măduva osoasă intracoronară în infarctul miocardic acut. NEngl J Med, 355, 1210-1221.

Assmus, B., Honold, J., Schachinger, V., et al. (2006). Transplantul transcoronar de celule progenitoare după infarct miocardic. N Engl J Med, 355, 1222-1232.

Janssens, S., Dubois, C., Bogaert, J., et al. (2006). Transfer autolog de celule stem derivate din măduva osoasă la pacienții cu infarct miocardic cu supradenivelare de segment ST: studiu dublu-orb, controlat randomizat. Lancet, 367, 113-121.

Lunde, K., Solheim, S., Aakhus, S., şi colab. (2006). Injectarea intracoronară a celulelor mononucleare ale măduvei osoase în infarctul miocardic acut. N Engl J Med, 355, 1199-1209.

Huikuri, HV, Kervinen, K., Niemela, M., et al. (2008). Efectele injectării intracoronare a celulelor mononucleare ale măduvei osoase asupra funcției ventriculare stângi, a profilului de risc de aritmie și a restenozei după terapia trombolitică a infarctului miocardic acut. Eur Heart J, 29, 2723-2732.

Tendera, M., Wojakowski, W., Ruzyllo, W., et al. (2009). Infuzia intracoronară de celule CD34+ CXCR4+ selectate derivate din măduva osoasă și celule mononucleare neselectate la pacienții cu STEMI acut și fracție de ejecție ventriculară stângă redusă: rezultate ale regenerării miocardice multicentre randomizate prin perfuzie intracoronară a populației selectate de celule stem în infarct miocardic acut (REGENT). Eur Heart J, 30, 1313-1321.

Seeger, FH, Tonn, T., Krzossok, N., și colab. (2007). Procedurile de izolare celulară contează: o comparație a diferitelor protocoale de izolare a celulelor mononucleare ale măduvei osoase utilizate pentru terapia celulară la pacienții cu infarct miocardic acut. Eur Heart J, 28, 766-772.

Abdel-Latif, A., Bolli, R., Tleyjeh, IM, et al. (2007). Celule adulte derivate din măduva osoasă pentru repararea cardiacă: o revizuire sistematică și meta-analiză. Arch Intern Med, 167, 989-997.

Lipinski, MJ, Biondi-Zoccai, GG, Abbate, A., et al. (2007). Impactul terapiei celulare intracoronariane asupra funcției ventriculare stângi în contextul infarctului miocardic acut: o revizuire sistematică colaborativă și meta-analiză a studiilor clinice controlate. J Am Coll Cardiol, 50, 1761-1767.

Burt, RK, Loh, Y., Pearce, W., et al. (2008). Aplicații clinice ale celulelor stem derivate din sânge și din măduvă pentru boli nemaligne. JAMA, 299, 925-936.

Martin-Rendon, E., Brunskill, SJ, Hyde, CJ, et al. (2008). Celulele stem autologe ale măduvei osoase pentru tratarea infarctului miocardic acut: o revizuire sistematică. Eur Heart J, 29, 1807-1818.

Menasche, P., Alfieri, O., Janssens, S., et al. (2008). Studiul Myoblast Autologus Greting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC): primul studiu randomizat controlat cu placebo al transplantului de mioblast. Circulaţie, 117, 1189-1200.

Schachinger, V., Erbs, S., Elsasser, A., et al. (2006). Rezultat clinic îmbunătățit după administrarea intracoronară a celulelor progenitoare derivate din măduva osoasă în infarctul miocardic acut: rezultatele finale pe 1 an ale studiului REPAIR-AMI. Eur Heart J, 27, 2775-2783.

Yousef, M., Schannwell, CM, Kostering, M., et al. (2009). Studiul BALANCE: beneficiu clinic și rezultat pe termen lung după transplantul de celule autologe de măduvă osoasă intracoronariană la pacienții cu infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 53, 2262-2269.

Korf-Klingebiel, M., Kempf, T., Sauer, T., şi colab. (2008). Celulele măduvei osoase sunt o sursă bogată de factori de creștere și citokine: implicații pentru studiile de terapie celulară după infarctul miocardic. Eur Heart J, 29, 2851-2858.

Erbs, S., Linke, A., Schachinger, V., et al. (2007). Restaurarea funcției microvasculare în artera asociată infarctului prin transplantul intracoronar de celule progenitoare de măduvă osoasă la pacienții cu infarct miocardic acut: substudiul Doppler al studiului Reinfusion of Enriched Progenitor Cells and Infarct Remodeling in Acute Myocardial Infarct (REPAIR-AMI). Circulation, 116, 366-374.

Kawamoto, A., Tkebuchava, T., Yamaguchi, J., et al. (2003). Transplantul intramiocardic de celule progenitoare endoteliale autologe pentru neovascularizarea terapeutică a ischemiei miocardice. Circulation, 107, 461-468.

Yoon, YS, Wecker, A., Heyd, L., și colab. (2005). Noi celule stem multipotente extinse clonal din măduva osoasă umană regenerează miocardul după infarctul miocardic. J Clin Invest, 115, 326-338.

Zeng, L., Hu, Q., Wang, X., și colab. (2007). Consecințele bioenergetice și funcționale ale transplantului de celule progenitoare multipotente derivate din măduva osoasă în inimile cu remodelare ventriculară stângă postinfarct. Tiraj, 115, 1866-1875.

Kamihata, H., Matsubara, H., Nishiue, T., et al. (2001). Implantarea celulelor mononucleare ale măduvei osoase în miocardul ischemic îmbunătățește perfuzia colaterală și funcția regională prin alimentarea laterală cu angioblaste, liganzi angiogeni și citokine. Circulation, 104, 1046-1052.

Mirotsou, M., Zhang, Z., Deb, A., şi colab. (2007). Proteina 2 înrudită cu frizzled secretată (Sfrp2) este factorul paracrin eliberat de celule stem mezenchimale Akt-cheie care mediază supraviețuirea și repararea miocardului. Proc Natl Acad Sci USA, 104, 1643-1648.

Vesely, I. (2005). Ingineria țesuturilor valvulare cardiace. Circ Res, 97, 743-755.

Shin'oka, T., Matsumura, G., Hibino, N., și colab. (2005). Rezultatul clinic pe termen mediu al autogrefelor vasculare prelucrate prin inginerie tisulară însămânțate cu celule autologe de măduvă osoasă. J Thorac Cardiovasc Surg, 129, 1330-1338.

Dohmen, PM, Lembcke, A., Holinski, S., et al. (2007). Rezultate clinice pe termen mediu folosind o supapă pulmonară proiectată pe bază de țesut pentru a reconstrui tractul de ieșire al ventriculului drept în timpul procedurii Ross. Ann Thorac Surg, 84, 729-736.

L'Heureux, N., Dusserre, N., Konig, G., şi colab. (2006). Vase de sânge prelucrate prin inginerie tisulară umane pentru revascularizarea arterială adultă. Nat Med, 12, 361-365.

Eschenhagen, T. și Zimmermann, WH (2005). Ingineria țesutului miocardic. Circ Res, 97, 1220-1231.

Jawad, H., Ali, NN, Lyon, AR, et al. (2007). Ingineria țesutului miocardic: o revizuire. J Tissue Eng Regen Med, 1, 327-342.

Jawad, H., Lyon, AR, Harding, SE, et al. (2008). Ingineria țesutului miocardic. Br Med Bull, 87, 31-47.

Zimmermann, WH, Didie, M., Doker, S., și colab. (2006). Ingineria mușchiului cardiac: o actualizare a terapiei de înlocuire a mușchilor cardiaci. Cardiovasc Res, 71, 419-429.

Kofidis, T., Akhyari, P., Boublik, J., et al. (2002). Ingineria in vitro a mușchiului cardiac: țesut miocardic artificial. J Thorac Cardiovasc Surg, 124, 63-69.

Zimmermann, WH, Schneiderbanger, K., Schubert, P., și colab. (2002). Ingineria tisulară a unui construct muscular cardiac diferențiat. Circ Res, 90, 223-230.

Shimizu, T., Sekine, H., Isoi, Y., et al. (2006). Supraviețuirea pe termen lung și creșterea grefelor de țesut miocardic pulsatil realizate prin stratificarea foilor de cardiomiocite. Tissue Eng, 12, 499-507.

Shimizu, T., Yamato, M., Kikuchi, A., et al. (2003). Ingineria foilor celulare pentru reconstrucția țesutului miocardic. Biomateriale, 24, 2309-2316.

Morritt, AN, Bortolotto, SK, Dilley, RJ, et al. (2007). Ingineria țesutului cardiac într-o cameră vascularizată in vivo. Circulation, 115, 353-360.

Rivron, NC, Liu, JJ, Rouwkema, J., et al. (2008). Ingineria țesuturilor vascularizate in vitro. Eur Cell Mater, 15, 27-40.

Kofidis, T., Lenz, A., Boublik, J., et al. (2003). Perfuzia pulsatilă și viabilitatea cardiomiocitelor într-o matrice solidă tridimensională. Biomateriale, 24, 5009-5014.

Zimmermann, WH, Melnychenko, I., Wasmeier, G., și colab. (2006). Grefele de țesut cardiac proiectate îmbunătățesc funcțiile sistolice și diastolice în inimile de șobolani infarctate. Nat Med, 12, 452-458.

Caspi, O., Lesman, A., Basevitch, Y., et al. (2007). Ingineria tisulară a mușchiului cardiac vascularizat din celule stem embrionare umane. Circ Res, 100, 263-272.

Ott, HC, Matthiesen, TS, Goh, SK și colab. (2008). Matrice decelularizată prin perfuzie: folosind platforma Nature pentru a crea o inimă bioartificială. Nat Med, 14, 213-221.

Guo, XM, Zhao, YS, Chang, HX și colab. (2006). Crearea de țesut cardiac modificat in vitro din celule stem embrionare de șoarece. Circulation, 113, 2229-2237.

Davis, ME, Hsieh, PC, Grodzinsky, AJ, et al. (2005). Design personalizat al micromediului cardiac cu biomateriale. Circ Res, 97, 8-15.

Leor, J., Aboulafia-Etzion, S., Dar, A., et al. (2000). Grefe cardiace bioinginerești: o nouă abordare pentru repararea miocardului infarct? Circulație, 102(19), (Suppl. 3), III-56-III-61.

Shimizu, T., Yamato, M., Isoi, Y., et al. (2002). Fabricarea de grefe de țesut cardiac pulsatil folosind o nouă tehnică de manipulare a foii celulare tridimensionale și suprafețe de cultură celulară sensibile la temperatură. Circ Res, 90(3), e40.

Furuta, A., Miyoshi, S., Itabashi, Y., et al. (2006). Grefele de țesut cardiac pulsatil folosind o nouă tehnică de manipulare a foii celulare tridimensionale se integrează funcțional cu inima gazdă, in vivo. Circ Res, 98, 705-712.

Itabashi, Y., Miyoshi, S., Kawaguchi, H., et al. (2005). O nouă metodă de fabricare a foilor de celule cardiace folosind vase acoperite cu fibrină și studiile sale electrofiziologice prin cartografiere optică. Artif Organs, 29, 95-103.

CAPITOLUL 52

Managementul trombozei în insuficiența cardiacă

Ronald S. Freudenberger și Shunichi Homma

De la descoperirea heparinei de către Jay McLean în 19161 și sinteza inițială a acidului acetilsalicilic de către Felix Hoffmann în 18992 și a warfarinei în anii 19403, utilizarea agenților antiplachetari și antitrombotici în tratamentul și prevenirea bolilor cardiace a devenit larg răspândită. În 1959, a fost efectuat primul studiu cu agenți trombolitici pentru tratamentul infarctului miocardic acut și a altor tulburări tromboembolice la om.4 În anii 1960 și 1970, studiile au demonstrat eficacitatea

Disfuncția endotelială sau leziunea endocardică poate promova activarea trombocitelor și a cascadei de coagulare. După cum s-a discutat mai târziu, disfuncția endocardică rezultată din creșterea presiunii hemodinamice poate cauza reglarea în jos a trombomodulinei endocardice și creșterea ulterioară a generării de trombine, care la rândul său poate provoca activarea trombocitelor, formarea fibrinei și reticulare și activare a sistemului de coagulare (Figura 52-2).

De obicei, odată ce trombocitele sunt activate, este activată și o serie de sisteme protrombotice ulterioare. Trombocitele pot forma un monostrat în leziuni minore pentru a acoperi subendoteliul expus. În cazul unei leziuni mai severe, fondul de lipide activează trombocitele și, ulterior, activează sistemul de coagulare, ceea ce duce la formarea de trombi. Receptorii plachetari joacă un rol în agregarea și aderența sa. Glicoproteina Ia se

leagă direct de colagenul expus și servește ca loc de legare pentru factorul von Willebrand subendotelial. Glicoproteina IIb/IIIa este receptorul pentru fibrinogen și factorul von Willebrand, care promovează interacțiunile trombocite-trombocite și formarea agregatelor. Colagenul, trombina și eliberarea de adenozin difosfat de trombocite și tromboxan A2 determină propagarea continuă a depunerilor și agregării trombocitelor.

Agregarea trombocitară oferă o suprafață pentru localizarea și interacțiunea factorilor de coagulare și accelerează conversia protrombinei în trombină. Acest proces implică activarea sistemului de coagulare intrinsec. În plus față de acest sistem, calea extrinsecă este activată prin eliberarea factorului tisular din endoteliul deteriorat. Factorul X este punctul focal de convergență al căilor de coagulare intrinsecă și extrinsecă. Odată activat factorul Xa transformă protrombina în trombină – care, după cum am menționat mai devreme, accelerează și mai mult depunerea trombocitelor – trombina scindează fibrinogenul pentru a forma fibrină, care activează factorul XII, care, la rândul său, stabilizează cheagul și induce activarea suplimentară a trombocitelor (Figura 52-3).

Câteva mecanisme endogene care limitează formarea trombilor sunt importante în echilibrul în curs între coagulare și anticoagulare. Antitrombina III, proteina C și proteina S sunt importante

Oxid de azot

PGI2 (prostaciclină) Altele: EDHF, monoxid de carbon, ADPază

Vasoconstricție

FIGURA 52-1 Vasoreglarea de către endoteliu rezultă dintr-un echilibru delicat între vasodilatație și vasoconstricție. ADPază, adenozin difosfatază; EDHF, factor hiperpolarizant derivat din endoteliu; PAF, factor de activare a trombocitelor; PGI2, prostaglandina I2; TXA2, tromboxan A2.

Anticoagulant Glicozaminoglicani Antitrombina

Inhibitor al factorului tisular Trombomodulină

Receptor EC proteina C t-PA profibrinolitic

Locul de legare a plasminogenului

Anexa II

Prostaciclina inhibitoare plachetare

Oxid de azot

ADPase

monoxid de carbon

Antitrombotic

FIGURA 52-2 Factori care blochează tromboza echilibrată de factorii care favorizează tromboza. ADPază, adenozin difosfatază; EC, celulă endotelială; t-PA, activator de plasminogen tisular; vWF, factor von Willebrand.inhibitori ai trombozei. Antitrombina-III funcționează prin inhibarea trombinei și activarea factorilor IX, X, XI și XIII. Heparina accelerează aceste efecte inhibitoare. Proteina C este un anticoagulant puternic. Funcționează prin neutralizarea unui inhibitor circulant al activatorului de plasminogen de tip țesut (t-PA) și activează plasminogenul. Plasminogenul, la rândul său, este transformat în plasmină, care degradează fibrinogenul, protrombina și factorii VIII și V. De asemenea, plasmina scindează fibrina în fragmente solubile de pe suprafața complexului de fibrină. Plasmina este ulterior inactivată de inhibitorul de plasmină A2. Astfel, mulți factori din echilibrul delicat dintre starea protrombotică și starea antitrombotică sunt perturbați în insuficiența cardiacă.

CAMERE

Dezvoltarea trombilor intracavitari sau murali la pacienții cu infarct miocardic acut, anevrism ventricular stâng (LV) și cardiomiopatie dilatativă este bine descrisă. Patogenia trombozei intracavitare a fost descrisă de Rudolph Virchow, care a definit trei factori precipitanți: leziunea endotelială, staza sângelui și hipercoagulabilitatea.11 Ultimii doi factori contribuie semnificativ la depunerea de fibrină și la activarea sistemului de coagulare. Odată ce se formează un tromb, semnificația clinică este potențialul său de embolie.

Leziuni endocardice

Leziunea endocardică în insuficiența cardiacă este un factor adesea neglijat la formarea trombului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Kapur și colegii1 au demonstrat că creșterea acută a presiunii atriale stângi a provocat o inhibare de 70% a trombomodulinei atriale, ceea ce are ca rezultat o reglare în jos a expresiei trombomodulinei endocardice, crescând în cele din urmă producția locală de trombină. Mai mult, acești cercetători au descoperit că restabilirea țintită a expresiei trombomodulinei atriale cu transfer de gene mediate de adenovirus a redus cu succes nivelurile de generare de trombină. Experimente ulterioare au arătat că reglarea în jos a trombomodulinei este cauzată de eliberarea paracrină a factorului de creștere transformator |3 din țesutul conjunctiv cardiac, ca răspuns la întinderea mecanică. Aceste constatări sugerează că sarcina hemodinamică crescută afectează negativ endocardia

Peretele vasului

FIGURA 52-3 Relația complexă dintre trombocite și cascada de coagulare. ADP, adenozin difosfat.

funcția și este un contributor potențial important la formarea trombilor la pacienții cu insuficiență cardiacă. Este nevoie de mai multe cercetări asupra acestui important factor contributiv.

Stază de sânge

Staza de sânge în zonele de akineză sau diskineză este un factor important în predispoziția la formarea trombilor. Apare într-un ventricul difuz sau dilatat segmentar, cu sau fără insuficiență cardiacă. Cele mai clasice trei condiții clinice predispuse la stază sanguină sunt cardiomiopatia dilatativă, infarctul miocardic anterior și anevrismul VS. Staza declanșează activarea sistemului de coagulare, ceea ce duce la formarea fibrinei, care reprezintă mecanismul patogenetic predominant în dezvoltarea formării trombusului intracavitar.

Hipercoagulabilitatea

Studiile au arătat că pacienții cu insuficiență cardiacă au niveluri mai ridicate de fibrinogen circulant, antitrombină III, fibrinopeptidă A și D-dimer.2,3 Modulatorii neuroendocrini pot crește, de asemenea, starea protrombotică prin creșterea nivelurilor de angiotensină și endotelina, care, la rândul lor, cresc nivelurile de von Willebrand cu factorul von Willebrand4. aderența monocitelor endoteliale și a trombocitelor, care poate duce la tromboză in situ.5'0 Cercetătorii care au examinat markerii plasmatici ai leziunii, disfuncției și activării endoteliale la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și cronică au descoperit că nivelurile factorului von Willebrand, trombomodulină solubilă (un indice al leziunii endoteliale/endoteliale solubile) activare), și peptida natriuretică a creierului (BNP) au fost toate semnificativ mai mari din punct de vedere statistic la pacienții cu insuficiență cardiacă acută și cronică decât la martor.5,7 Deși acesta a fost un studiu mic, rezultatele au sugerat o legătură între inflamație și tromboză în insuficiența cardiacă. Această legătură este sugerată în continuare de o serie de observații suplimentare. Factorul tisular, un procoagulant, poate fi crescut de factorul de necroză tumorală a și interleukina-1, ale căror niveluri sunt crescute în insuficiența cardiacă.8,9 Proteina C reactivă poate crește direct nivelurile de factor tisular și poate induce expresia altor citokine, potențiind astfel și mai mult un mediu protrombotic10,11 (Figura 52-4).

FORȚELE DINAMICĂ ALE CIRCULĂRII

Deși combinația acestor trei componente ale triadei lui Virchow predispune la formarea de trombi, formarea de trombi intracavitari nu duce neapărat la embolizare. Forțele dinamice ale camerelor cardiace determină tendința spre embolizare. De exemplu, în cazul anevrismului VS, izolarea de forțele circulatorii dinamice poate fi de protecție împotriva embolizării sistemice. Prin urmare, la stratificarea riscului, clinicienii trebuie să ia în considerare nu numai predispoziția la formarea de trombi, ci și riscul de embolizare ulterioară.

Tromboza arterială

Tromboza coronariană acută poate duce la infarct miocardic nefatal sau moarte subită. Acest proces este bine definit la pacienții cu insuficiență cardiacă, pacienții cu boală coronariană și cei care mor de moarte subită cardiacă. Ruptura plăcii intracoronariane evidentă clinic sau silențioasă și tromboza ocluzivă pot apărea la pacienții cu grade semnificative de boală aterosclerotică ocluzivă sau cu leziuni care sunt ocluzate în proporție de mai puțin de 50%.12 Acest proces poate explica multe decese descrise ca moarte subită cardiacă. Se estimează că o treime din decesele clasificate drept „brute” sunt cauzate de ocluzia coronariană acută prin tromb. Studiile de autopsie și studiile pacienților resuscitați în urma evenimentelor de moarte subită au dat aceste constatări patologice13,14 (Figura 52-5). Astfel, dacă definiția complicațiilor legate de tromboză este extinsă pentru a include decesele din tromboză intracronară, riscul real de complicații trombotice ale insuficienței cardiace este mult crescut.15 Într-un studiu important privind insuficiența cardiacă, aproape 50% dintre decesele adjudecate ca decese subite cardiace au fost reclasificate la autopsie ca clasa de moarte acută sau infarct miocardic și infarct coronarian27% Insuficiența cardiacă congestivă progresivă s-a dovedit de fapt cauzată de tromboza arterei coronariene.7 Majoritatea studiilor populaționale și a analizelor retrospective ale complicațiilor trombotice ale insuficienței cardiace nu țin cont de pacienții care suferă de moarte subită cardiacă. Ca urmare, efectul trombozei la pacienții cu insuficiență cardiacă este probabil subestimat.

Tromboză

Insuficiență cardiacă cronică

Riscul de evenimente tromboembolice (accident vascular cerebral, tromboembolism pulmonar și periferic) la pacienții cu insuficiență cardiacă este slab definit. Analizele care există în prezent provin din studii retrospective ale studiilor mari de tratament pentru insuficiența cardiacă și din studii bazate pe populație. Multe dintre aceste studii au inclus pacienți cu fibrilație atrială și flutter atrial și nu au specificat tromboembolismul ca obiectiv final. Acest lucru este problematic deoarece utilizarea scalelor precise pentru a detecta accidentul vascular cerebral crește semnificativ detectarea subtilelor neurologice.

FIGURA 52-4 Relația dintre inflamație și tromboză. Ang II, angiotensină II; CRP, proteină C reactivă; eNOS, oxid nitric sintază endotelial; IL-1 şi IL-6, interleukina-1 şi interleukina-6; TF, factor tisular; TNF, factor de necroză tumorală; vWF, factorul von Willebrand.

Freudenberger, RS și colab. Tiraj 2007;115:2637-2641.

FIGURA 52-6 Proporțiile de pacienți din studiul cu moartea subită cardiacă în insuficiență cardiacă (SCD-HeFT) care au experimentat un eveniment tromboembolic. Aceste proporții au fost stratificate după trei niveluri ale fracțiunii de ejecție (FE) de bază. (De la Freudenberger RS, Hellkamp AS, Halperin JL, et al. pentru SCD-HeFT Investigators. Risc of thromboembolism in heart failure: An analysis from the sudden cardiac death in heart failure trial (SCD-HeFT). Circulation, May 2007; 1 15:2637-2641.

evenimente.16 Se crede că insuficiența cardiacă în absența fibrilației atriale este asociată cu un risc crescut de evenimente tromboembolice. Această credință se bazează pe mai multe observații. În primul rând, mulți pacienți cu accident vascular cerebral sau evenimente tromboembolice au funcția VS deprimată.17-19 În al doilea rând, analiza retrospectivă relevă o incidență anuală a tromboembolismului în intervalul de 1% până la 4,5% în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. În studiul Framingham Heart Study bazat pe populație20, riscul relativ de accident vascular cerebral la persoanele cu insuficiență cardiacă a fost de 4,1 pentru bărbați și 2,8 pentru femei, dar mulți dintre acești indivizi au avut fibrilație atrială concomitentă. În studiile privind insuficiența cardiacă, au fost raportate rate anuale ale accidentelor vasculare cerebrale între 1,3% și 3,5%; cu toate acestea, aproape toate aceste analize au inclus pacienți cu fibrilație atrială. Într-o analiză, ratele tromboembolice au fost de numai 1% pe an la o populație de pacienți cu insuficiență cardiacă de clase II și III de la New York Heart Association (NYHA) fără fibrilație atrială.21

Mai mulți cercetători au încercat să identifice potențiali factori de risc pentru dezvoltarea accidentului vascular cerebral sau a tromboembolismului. În afară de fracția de ejecție, un eveniment tromboembolic anterior și, probabil, prezența unui tromb pedunculat, analizele lor au aruncat puțină lumină asupra potențialilor factori de risc și au furnizat rezultate greu de interpretat. Într-o analiză retrospectivă a Study of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)22 (după ce pacienții cu fibrilație atrială au fost excluși), rata anuală a evenimentelor tromboembolice a fost de 2,4% în rândul femeilor și de 1,8% în rândul bărbaților. Fracția de ejecție mai mică a fost asociată cu rate mai mari de evenimente la femei, dar nu și la bărbați. În plus, s-a observat că femeile au o proporție mai mare de embolie pulmonară. Într-o analiză a studiului Survival and Ventricular Enlargement (SAVE)23, riscul global de accident vascular cerebral a fost de 8,1% la 5 ani, iar singurii factori de risc independenți pentru accident vascular cerebral au fost disfuncția VS, vârsta

înaintată și neutilizarea aspirinei sau a anticoagulantelor. Riscul de accident vascular cerebral s-a dovedit a fi de două ori mai mare în rândul pacienților cu fracții de ejecție mai mici de 28% decât în rândul celor cu fracții de ejecție mai mari de 28%. Fiecare scădere cu 5% a fracției de ejecție a fost asociată cu o creștere cu 18% a riscului de accident vascular cerebral. Această analiză a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) comparativ cu placebo la pacienții după infarct miocardic nu a exclus pacienții cu fibrilație atrială; cercetătorii au studiat doar evenimentele de accident vascular cerebral. Într-o analiză mai recentă a pacienților cu insuficiență cardiacă moderat severă și cu o fracție de ejecție de 35% sau mai mică, care au participat la studiul Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) (Figura 52-6), ratele de 4 ani ale evenimentelor tromboembolice au fost de 3,5%, cu fracțiuni de ejecție de 30%, 2% până la 3% fracții de ejecție. la 30% și 4,6% cu fracții de ejecție mai mici de 20% (ceea ce înseamnă că ratele anuale au fost de aproximativ 0,9%, 0,9% și, respectiv, 1,2%) (Figura 52-6).21 Pacienții cu fibrilație atrială la momentul randomizării au fost excluși din această analiză. Rata anuală a evenimentelor tromboembolice a fost de aproximativ 1%. Atât hipertensiunea arterială la momentul randomizării, cât și fracția de ejecție au fost predictori independenți ai evenimentelor tromboembolice. Nicio altă variabilă măsurată nu a fost semnificativă în ceea ce privește rezultatul.

În ceea ce privește accidentul vascular cerebral anterior, Studiul Northern Manhattan (NOMAS) a fost efectuat pentru a examina 270 de pacienți cu prima apariție a accidentului vascular cerebral ischemic și 288 de martori de vârstă, sex și rasă. Pacienții dintr-un spital au fost evaluați pentru incidența, factorii de risc și rezultatul clinic al accidentului vascular cerebral. Funcția sistolică a VS a fost măsurată și clasificată ca normală (fracția de ejecție > 50%), ușor redusă (41% până la 50%), moderat redusă (31% până la 40%) sau sever scăzut (<30%). S-a constatat că scăderea fracției de ejecție este puternic asociată cu accidentul vascular cerebral ischemic chiar și după ce alți factori de risc de accident vascular cerebral au fost ajustați. Disfuncția VS de orice grad a fost mai frecventă la pacienții cu AVC (24,1%, în comparație cu 4,9% dintre martori; P < 0,0001). Disfuncția VS moderată sau severă a fost, de asemenea, mai frecventă la pacienții cu AVC (13,3%) decât la martori (2,4%; P < 0,001). Odds ratio ajustat a fost de 3,96 pentru disfuncția VS ușoară și de 3,88 pentru disfuncția VS moderată sau severă (ajustată pentru alți factori de risc de accident vascular cerebral).24 Într-un alt studiu, rata de accident vascular cerebral recurent după un prim accident vascular cerebral a fost de 9% până la 10% pe an la pacienții cu insuficiență cardiacă, ceea ce a sugerat că la un alt studiu anterior apare riscul de recidivă25. prezența trombului intracardiac a fost identificată la jumătate dintre pacienții cu evenimente neurologice, iar pacienții cu tromb au avut o rată semnificativ mai mare de tromboembolism (5,3% pe an).26 Rezultatele tuturor acestor studii împreună sugerează o asociere de risc cu prezența și gradul disfuncției sistolice.

Nu toate, sau chiar majoritatea, evenimentele cerebrovasculare sunt de origine tromboembolica. Medicii trebuie să ia în considerare, de asemenea, posibilitatea ca sursele vasculare sau fluctuațiile hemodinamice, cum ar fi debitul cardiac scăzut, hipotensiunea arterială episodică sau aritmiile silențioase (inclusiv fibrilația atrială episodică

asimptomatică) și reducerea rezultată a perfuziei cerebrale poate fi un factor contributiv sau cauzal. Prezența hipertensiunii arteriale și a diabetului zaharat crește semnificativ riscul de boli vasculare și evenimente cerebrovasculare ulterioare. Într-un studiu imagistic al pacienților hipertensivi27, prezența combinată a acestor factori de risc a fost cel mai puternic determinant independent al prezenței infarctelor cerebrale silențioase (în special pentru infarctele cerebrale silențioase multiple). Acești autori au constatat că prevalența infarctelor cerebrale silențioase și a multiplelor infarcte cerebrale silențioase a crescut de trei ori la pacienții hipertensivi cu diabet zaharat, independent de vârstă și tensiunea arterială ambulatorie. Dovezile pentru sursele vasculare ale infarctului cerebral silențios sunt abundente. Busing și asociații28 au evaluat prospectiv pacienții înainte și după cateterismul cardiac de diagnostic și intervenție cu studii imagistice prin rezonanță magnetică. Acești cercetători au descoperit că 15% dintre pacienți au avut noi infarcte cerebrale tăcute, fără asociere între fracția de ejecție și riscul de infarct cerebral; această rată a fost mult mai mare decât cea observată pentru accidentul vascular cerebral simptomatic după cateterismul cardiac, care este raportat ca 0,11%. În mod similar, pacienții care au suferit bypass coronarian au o incidență ridicată a infarctelor cerebrale silențioase29, iar pacienții cu boală vasculară manifestă s-au dovedit a avea o incidență de 17% a accidentului vascular cerebral asimptomatic.30

În plus față de cauzele mecaniciste ale incidentelor cerebrovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă, mulți dintre acești pacienți, în special cu insuficiență cardiacă mai avansată, au debit cardiac scăzut și flux sanguin cerebral redus. Se presupune că mecanismele de contrareglare cu activare neurohormonală crescută și modificări în distribuția debitului cardiac asigură perfuzia organelor vitale. Cu toate acestea, examinarea clinică a pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă evidențiază frecvent simptome neurologice cu amețeli și probleme de memorie, care sugerează o perfuzie cerebrală alterată. Într-un studiu pe 12 pacienți cu insuficiență cardiacă din clasele funcționale III și IV NYHA, fluxul sanguin cerebral (CBF) a fost semnificativ redus, în comparație cu 12 subiecți de control sănătoși: CBF mediu al pacienților a fost de 36 ± 1 mL/min la 100 g, corespunzând unei reduceri de 31% în comparație cu CBF al grupului martor (mL2/g; P10; < .05). Interesant a fost faptul că CBF a crescut de la 35 ± 3 mL/min la 100 g înainte de transplantul de inimă la 50 ± 3 mL/min la 100 g în prima lună postoperatorie (P < 0,05).31 Într-un alt studiu pe 52 de pacienți cu cardiomiopatie neischemică avansată, CBF a fost cu 19% mai mic decât la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă <0,1. CBF a devenit normalizat la patru pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă care au suferit transplant cardiac. Într-o analiză de regresie liniară univariată, CBF global a fost asociat în mod semnificativ cu severitatea clasei funcționale NYHA, durata bolii, fibrilația atrială, nivelul seric de BNP, raportul dintre viteza mitrală timpurie și viteza inelară diastolică timpurie și presiunea sistolica a arterei pulmonare. CBF global nu a fost asociat cu fracția de ejecție, consumul maxim de oxigen sau pragul anaerob. Într-o analiză de regresie liniară multivariată treptat, nivelul BNP seric (P = 0,047) și clasa funcțională NYHA (P = 0,003) au fost semnificativ legate de CBF global (CBF global = 48,373 - [0,05 x nivelul BNP seric] - [3,283 x NYHA = clasa funcțională NYHA reduce].2F401). iar boala vasculară poate fi de fapt aditivă și mai departe

FIGURA 52-7 A, Fluxul sanguin cerebral (CBF) la 12 pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă (dreapta) și un grup de control de 12 ani (stânga). *P < .05 în comparație cu martor. B, CBF la 5 pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă înainte (stânga) și la 1 lună după transplantul cardiac (dreapta). *P < .05 în comparație cu starea pretransplant. (De la Choi BR, Kim JS, Yang YJ și colab. Factori asociați cu scăderea fluxului sanguin cerebral în insuficiența cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatate idiopatice. AmJ Cardiol 2006;97:1365-1369.)

potența riscul de evenimente cerebrovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă (Figura 52-7).

Tromboza intracardiacă după infarctul miocardic

S-a estimat anterior că trombul VS se dezvoltă la aproximativ 30% dintre pacienții cu infarct miocardic anterior și a fost asociat cu un risc mediu de embolizare ulterioară.33 În epoca plasării primare a stentului, incidența poate fi semnificativ mai mică. O analiză retrospectivă a 2911 pacienți care au fost supuși plasării cu succes a stentului primar a arătat că 73 de pacienți (2,5%) au avut trombi intracardiaci la 3 până la 5 zile după prezentare. Prezența trombului VS a fost puternic asociată cu infarctul miocardic anterior, fracția de ejecție mai mică de 40% și antecedentele de hipertensiune arterială; dimensiunea infarctului miocardic și localizarea anterioară au fost cei mai puternici predictori.34 Într-o evaluare mai recentă a pacienților cu insuficiență cardiacă (predominant după infarctul miocardic), imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă cu amplificare întârziată a fost utilizată pentru a detecta trombii VS. Această metodă sensibilă a evidențiat o prevalență de 7% a trombului ventricular. Prezența trombului a fost asociată cu o fracție de ejecție mai mică și un indice unic de cicatrizare miocardică.35 Astfel, prevalența actuală a trombului VS în infarctul miocardic anterior este mai mică decât cea raportată anterior, posibil din cauza modificărilor în managementul infarctului miocardic anterior. Conservarea funcției VS este probabil un mecanism important, la fel ca și utilizarea diverșilor agenți antitrombotici și antiplachetari.

Riscul de embolizare a unui tromb intracardiac după detectarea acestuia este, de asemenea, necunoscut. Se crede că riscul ar scădea în timp după infarctul miocardic din cauza organizării trombului. Cu toate acestea, riscul real de embolizare și factorii săi de risc sunt necunoscute.

În conformitate cu ghidurile Asociației Americane de Inimă/Asociației Americane pentru AVC, se recomandă următoarele acțiuni36:

Pentru pacienții cu un accident vascular cerebral ischemic sau un atac ischemic tranzitoriu (AIT) cauzat de un infarct miocardic acut la care trombul mural VS este identificat prin ecocardiografie sau altă formă de imagistică cardiacă, anticoagularea orală este rezonabilă;

scopul este realizarea unui raport internațional normalizat (INR) de 2,0 la 3,0 timp de cel puțin 3 luni și până la 1 an (clasa IIa, nivel de evidență B).

Aspirina trebuie utilizată concomitent pentru boala coronariană ischemică în timpul terapiei anticoagulante orale în doze de până la 162 mg/zi (clasa IIa, nivel de evidență A).

La pacienții care au avut un infarct miocardic cu supradenivelare a undei ST (STEMI) cu tromb VS observat într-un studiu imagistic, warfarina trebuie prescrisă pentru cel puțin 3 luni (nivel de evidență B) și pe termen nelimitat la pacienții care nu au risc crescut de sângerare (nivel de evidență C).37

Tromboza în anevrismele ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă

Anevrismul ventriculului este o exansie circumscrisă, cu pereți subțiri, necontractilă a ventriculului38 și este observată cel mai frecvent după un infarct miocardic transmural anterior (vezi capitolele 15 și 23). contractarea, ventriculul stâng dilatat promovează staza sângelui și duce la un risc crescut de formare a trombului.41

Demonstrarea trombului în anevrism este importantă din punct de vedere clinic, deoarece astfel de trombi pot duce la complicații embolice. Rezultatele studiilor diferă foarte mult, dar atât studiile post-mortem, cât și cele chirurgicale au demonstrat că aproximativ 50% dintre anevrisme conțin un tromb.42

În prezent, ecocardiografia, fie transtoracică, fie transesofagiană, este standardul de diagnostic pentru caracterizarea anevrismului și determinarea prezenței trombului VS. Ecocardiografia oferă informații despre anatomia, dimensiunea și localizarea anevrismului; informații despre boala valvulară asociată; și o estimare a funcției ventriculare, împreună cu caracteristicile fluxului sanguin în interiorul camerei. Imagistica prin rezonanță magnetică a fost raportată a fi foarte precisă în determinarea mărimii și locației anevrismului.43 Deși nu are portabilitatea ecocardiografiei, avantajele suplimentare includ capacitatea de a distinge între pericard, tromb și miocard.

Incidența evenimentelor embolice la pacienții cu anevrism VS se poate apropia de 50%.44 Niciun rezultat al studiilor clinice randomizate nu a susținut utilizarea anticoagulării de rutină la acești pacienți, dar o analiză combinată a rezultatelor studiului raportat a evidențiat un beneficiu substanțial la pacienții care au primit anticoagulare.45 Recomandarea obișnuită pentru durata terapiei este de 3 până la 6 luni pentru stabilirea diagnosticului de suprafață. tromb. Un anevrism cronic care conține un tromb „organizat" prezintă probabil un risc mai mic de embolizare, iar efectul clinic al anticoagulării este neclar. Pe de altă parte, un tromb mobil sau proeminent, indiferent de vârstă, prezintă probabil un risc mare de embolizare, de aceea se recomandă anticoagularea.

Fibrilația atrială și trombul atrial stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă

Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă cronică sunt două probleme cardiovasculare majore care cresc în prevalență. Deși lipsesc date precise, prevalența atât a fibrilației atriale, cât și a insuficienței cardiace congestive este estimată a fi mai mare de 1% în populația generală și crește brusc odată cu vârsta46. Fibrilația atrială și insuficiența cardiacă coexistă adesea și se pot predispune una la cealaltă (vezi capitolul 53). 15% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată (clasele II până la III NYHA) până la mai mult de 40% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă avansată49 (Figura 52-8). Disfuncția VS sau insuficiența cardiacă clinică este un factor de risc aditiv major în dezvoltarea accidentului vascular cerebral tromboembolic la pacienții cu fibrilație atrială. În plus, majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială au și alți factori de risc cunoscuți pentru accident vascular cerebral (hipertensiune arterială, ischemie cerebrală anterioară - fie accident vascular cerebral, fie AIT - și diabet zaharat). Prezența oricărei insuficiențe cardiace cu sau fără factori de risc suplimentari de AVC crește semnificativ riscul de AVC48 (Tabelele 52-1 și 52-2). Au fost dezvoltate mai multe metode de scor pentru a prezice riscul de tromboembolism în fibrilația atrială, inclusiv CHADS2 (măsurarea insuficienței cardiace congestive, a hipertensiunii, a vârstei, a diabetului zaharat și a accidentului vascular cerebral sau a atacului ischemic tranzitoriu), toate care consideră insuficiența cardiacă ca un factor de risc semnificativ pentru tromboembolism.

Pe lângă staza în atriile și ventriculii acestor pacienți, așa cum s-a menționat anterior, s-a demonstrat că apar anomalii hemostatice la pacienții cu insuficiență cardiacă. În mod similar, fibrilația atrială duce și la o stare de hipercoagulare; aceasta poate contribui în continuare la anomaliile hemodinamice și hemostatice conferite de insuficiența cardiacă.

Un substudiu al Candesartanului în evaluarea insuficienței cardiace a reducerii mortalității și morbidității (CHARM) a arătat că fibrilația atrială este asociată cu un rezultat mai rău la pacienții stabili cu insuficiență cardiacă, indiferent dacă insuficiența cardiacă este asociată cu funcția VS deprimată sau relativ conservată; totuși, cei cu funcție VS păstrată au avut o supraviețuire mai bună decât cei cu funcție VS afectată.51

Date derivate din analiza colaborativă a cinci grupuri de control netratate în studiile de prevenire primară. Ca grup, pacienții cu fibrilație atrială nonvalvulară au un risc de tromboembolism de aproximativ șase ori mai mare decât cel al pacienților în ritm sinusal. Riscul relativ se referă la comparația dintre pacienții cu fibrilație atrială și pacienții fără acești factori de risc. (Din Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrilation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea ghidurilor de management al pacienților): în colaborare cu Asociația Europeană pentru Ritmul Inimii și Societatea pentru Ritmul Inimii 2006;114(7):e257-e354.) ©American Heart Association. Retipărit cu permisiunea.

O tendință similară a fost observată la pacienții la care o deteriorare a necesitat spitalizare. Într-o serie de 478 de pacienți internați cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă, cei cu funcție VS păstrată au avut un prognostic la fel de prost, la fel ca și cei cu funcție VS deprimată.52

Anticoagularea cu warfarină este extrem de eficientă în prevenirea AVC la pacienții cu fibrilație atrială (reducerea riscului, 68%)53 și este recomandată pentru prevenirea primară și secundară a AVC la acești pacienți. INR țintă ar trebui să fie de 2 până la 3,50 De remarcat este faptul că riscurile majore de sângerare ale anticoagulării sunt, de asemenea, prezente sau crescute la pacienții la care insuficiența cardiacă însoțește fibrilația atrială.54 Cu toate acestea, considerentele risc-beneficiu favorizează puternic anticoagularea.

Tromboza venoasă profundă la pacienții cu insuficiență cardiacă

Pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă par să aibă un risc crescut de a dezvolta tromboză venoasă profundă (TVP) în comparație cu pacienții care nu au insuficiență cardiacă. Acest lucru se datorează probabil că staza sângelui crește riscul de formare a TVP. Pacienții cu fracții de ejecție mai mici au un risc mai mare de TVP, iar riscul pare să fie cel mai mare la pacienții care au insuficiență cardiacă pe partea dreaptă, în special cu edem excesiv al extremităților inferioare.55 Insuficiența cardiacă este asociată în sine cu o stare de hipercoagulare, crescând astfel șansa de formare a trombului intravascular.41-56 În plus față de insuficiența cardiacă în sine, factorii de risc tradiționali includ imobilizare pulmonară și formarea TVP. Simptomele și semnele insuficienței cardiace concomitente pot eclipsa TVP și pot împiedica detectarea acesteia. Prin urmare, un grad ridicat de suspiciune clinică pentru TVP este justificat pentru pacienții cu insuficiență cardiacă.

Frecvența raportată a TVP la pacienții cu insuficiență cardiacă variază foarte mult, de la 10% la 59%.17,57 Riscul de TVP la pacienții cu insuficiență cardiacă este considerat a fi similar cu cel la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale cu risc moderat și la pacienții cu alte afecțiuni medicale cum ar fi malignitate, accident vascular cerebral, infecție acută, insuficiență respiratorie acută, boli intestinale acute, boli inflamatorii și boli inflamatorii intestinale58. la National Hospital Discharge Survey, 0,73% dintre pacientii spitalizati cu insuficienta cardiaca au primit, de asemenea, un diagnostic de embolie pulmonara, iar 1,03% au primit un diagnostic de TVP. La pacienţii care au avut insuficienţă cardiacă, în comparaţie cu pacienţii care nu au avut insuficienţă cardiacă, riscul relativ de embolie pulmonară a fost de 2,15; riscul relativ pentru TVP a fost de 1,21. Dintre pacienții cu insuficiență cardiacă, pacienții cu vârsta sub 40 de ani au avut cel mai mare risc relativ de embolie pulmonară (11,72), iar riscul lor relativ de TVP a fost de 5,46,59.

Prin urmare, tromboprofilaxia în timpul imobilizării sau internării în spital la astfel de pacienți poate fi recomandabilă60, dar profilaxia TVP este semnificativ subutilizată la populația de pacienți cu insuficiență cardiacă. Într-un studiu, profilaxia a fost prescrisă doar pentru 46% dintre pacienții medicali care prezentau factori de risc pentru TVP.58

Regimul pentru profilaxia TVP include heparină nefracționată (5000 UI de trei ori pe zi) sau heparină cu greutate moleculară mică (HBPM). Un studiu privind profilaxia TVP a demonstrat că enoxaparina (40 mg o dată pe zi), atunci când este administrată în timpul repausului prelungit la pat, a fost cel puțin la fel de eficientă și sigură ca tratamentul cu heparină nefracționată (5000 UI de trei ori pe zi) în prevenirea TVP. În acest studiu, enoxaparina a produs beneficii mai mari la pacienții cu insuficiență cardiacă decât la pacienții cu boală respiratorie severă.61

Tratamentul TVP la pacienții cu insuficiență cardiacă este similar cu tratamentul altor boli medicale. Tratamentul pentru TVP proximală este clar indicat. În ghidurile de la Conferința a șaptea Colegiului American al Medicilor în Piept (ACCP) privind terapia antitrombotică și trombolitică, au fost recomandate următoarele strategii pentru tratamentul DVT62:

1. Pentru pacienții cu TVP confirmată obiectiv, tratament de scurtă durată cu HBPM subcutanat sau, alternativ, heparină nefracționată intravenoasă (ambele de gradul 1A).

760 2. Pentru pacienții cu suspiciune clinică ridicată de TVP, se așteaptă tratamentul cu anticoagulante în timp ce rezultatul testelor diagnostice (gradul 1C+).

În TVP acută, tratament inițial cu HBPM sau heparină nefracționată timp de cel puțin 5 zile (gradul 1C), inițierea antagonistului vitaminei K împreună cu HBPM sau nefracționat-

CH 52 a consumat heparină în prima zi de tratament și întreruperea tratamentului cu heparină atunci când INR este stabil și mai mare de 2,0 (gradul 1A).

Pentru durata și intensitatea tratamentului pentru TVP acută a piciorului, recomandările includ următoarele:

Pentru pacienții cu un prim episod de TVP secundar unui factor de risc tranzitoriu (reversibil), se recomandă tratamentul de lungă durată cu un antagonist al vitaminei K timp de 3 luni față de tratamentul pe perioade mai scurte (gradul 1A).

Pentru pacienții cu un prim episod de TVP idiopatică, tratament cu un antagonist al vitaminei K timp de cel puțin 6 până la 12 luni (gradul 1A). Doza de antagonist al vitaminei K trebuie ajustată pentru a menține un INR țintă de 2,5 (interval INR, 2,0 până la 3,0) pentru toate duratele de tratament (gradul 1A).

Pentru prevenirea sindromului posttrombotic, folosirea unui ciorap elastic de compresie (gradul 1A).

TERAPIA PREVENTIVA

Utilizarea aspirinei pentru prevenirea tromboembolismului în insuficiența cardiacă

În mai multe analize, cercetătorii au examinat dacă aspirina scade rata evenimentelor tromboembolice la pacienții cu insuficiență cardiacă. În studiul de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE), s-a observat că pacienții care luau aspirină au un risc scăzut cu 56% de

accident vascular cerebral după un infarct miocardic. În studiul SOLVD, aspirina a scăzut și riscul de evenimente tromboembolice, dar această asociere a fost observată doar la femei, pentru care reducerea riscului relativ a fost de 53%. Primul studiu de cooperare Vasodilatator-Insuficiență cardiacă (V-HeFT) al Administrației Veteranilor a arătat o tendință spre o reducere a evenimentelor tromboembolice, dar al doilea V-HEFT nu a arătat un beneficiu cu aspirina. Rezultatele studiului mai recent cu Warfarină/Aspirina în insuficiența cardiacă (WASH) și ale studiului Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) au ridicat îngrijorări cu privire la siguranța utilizării aspirinei la pacienții cu insuficiență cardiacă: ambele au demonstrat un risc crescut de spitalizare pentru insuficiență cardiacă și nu a fost observat niciun beneficiu legat de mortalitate. În WASH, a existat o tendință către o rată mai mare a mortalității în rândul pacienților care au luat aspirină decât printre cei care au luat warfarină și cei care au luat placebo. În mod similar, atunci când au analizat condițiile de tratament și prevenire cu SOLVD, Al-Khadra și colegii63 au descoperit că pacienții care au luat agenți antiplachetari au păstrat, dar au redus beneficiile de la enalapril.

Există motive mecanice și date care susțin această constatare. Supreglarea sintezei de prostaglandine poate fi un mecanism compensator important care contracarează diferiții mediatori ai vasoconstricției la pacienții cu insuficiență cardiacă. Prin interferarea cu producția de prostaglandine, aspirina și alți inhibitori de ciclooxigenază pot exercita efecte dăunătoare. De asemenea, pe lângă faptul că provoacă activarea și agregarea tromboxanului, tromboxanul A2 provoacă direct vasoconstricție și se crede că mediază, cel puțin parțial, efectul vasoconstrictiv al angiotensinei II.64 În acest caz, inhibarea selectivă a producției de tromboxan poate fi benefică. Hall și asociații65 au efectuat o analiză hemodinamică a pacienților cu insuficiență cardiacă în care au demonstrat că enalaprilul, atunci când este administrat cu aspirină sau a doua zi, atenuează efectele hemodinamice vasodilatatoare. Aceste studii și altele au ridicat îngrijorări cu privire la potențiala interacțiune dintre inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și aspirină (Figura 52-9). Aspirina poate atenua efectele protectoare ale inhibitorilor ECA prin inhibarea prostaglandinelor și prin urmare sporind vasoconstricția. Având în vedere aceste date, este incert dacă aspirina oferă un beneficiu la această populație de pacienți (Figura 52-10).

Utilizarea warfarinei pentru prevenirea tromboembolismului

Până în anii 2000, nu au existat studii randomizate controlate care să ajute să ghideze medicii în utilizarea warfarinei pentru prevenirea tromboembolismului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Din păcate, studiile controlate care există sunt caracterizate de recrutare slabă și nu au fost suficient de puternice pentru a aduce concluzii definitive. În analizele retrospective ale studiilor mari de insuficiență cardiacă, cum ar fi SAVE, SOLVD și V-HeFT, s-au găsit rezultate contradictorii. În SOLVD și SAVE, a existat o sugestie că warfarina este benefică la pacienții cu insuficiență cardiacă. În SOLVD, tratamentul anticoagulant cu warfarină a fost asociat cu scăderi semnificative statistic ale deceselor sau spitalizării pentru insuficiență cardiacă, dar beneficiul nu a fost derivat din scăderea riscului de evenimente tromboembolice. Warfarina a conferit o reducere globală a riscului relativ de

24% pentru mortalitatea de orice cauză. Studiul SAVE a demonstrat o reducere cu 81% a riscului de accident vascular cerebral la pacienții tratați cu anticoagulante.

Alte analize ale studiilor mari asupra insuficienței cardiace au sugerat că warfarina nu reduce ratele evenimentelor tromboembolice la pacienții cu insuficiență cardiacă. În analiza datelor din studiul V-HeFT66, nu a fost găsită nicio diferență semnificativă în ceea ce privește evenimentele tromboembolice atunci când pacienții tratați cu anticoagulante au fost comparați cu cei care nu au fost tratați astfel. În analiza datelor SCD-HeFT, utilizarea warfarinei nu a fost asociată cu risc redus de evenimente tromboembolice21 (vezi Figura 52-7). Din păcate, aceste constatări au o valoare limitată deoarece utilizarea anticoagulantelor nu a fost randomizată sau controlată, datele au fost colectate retrospectiv, iar obiectivele nu au fost predefinite sau standardizate.

Mai recent, au fost efectuate trei studii randomizate controlate pentru a determina terapia preventivă optimă pentru evenimentele tromboembolice la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice (Tabelul 52-3). WASH a fost un mic studiu pilot conceput pentru a evalua fezabilitatea efectuării unui studiu de rezultat mai amplu pentru a stabili dacă terapia medicală fie cu aspirină, fie cu warfarină ar putea afecta rezultatele la pacienții cu insuficiență cardiacă. A fost un studiu deschis, randomizat, controlat cu placebo, în care subiecții au primit warfarină (țintă INR, 2,5), aspirină (300 mg) sau placebo. Pacienții cu indicație absolută sau contraindicație pentru aspirină sau warfarină au fost excluși. Obiectivul primar combinat a fost mortalitatea de orice cauză, infarctul miocardic nonfatal și accidentul vascular cerebral nefatal; nu a fost găsită nicio diferență în ceea ce privește acest criteriu final între subiecți (26% dintre cei care au luat placebo, 32% dintre cei care au luat aspirină și 26% dintre cei care au luat warfarină). Cu toate acestea, pacienții care au luat warfarină au avut mai puține spitalizări pentru insuficiență cardiacă congestivă (libertate de spitalizare: 48% dintre cei care au primit placebo și 47% dintre cei care au luat aspirină, în comparație cu 64% dintre cei care au luat warfarină). Important este că acesta a fost un mic studiu pilot și, prin urmare, nu avea putere să facă declarații concludente.

Studiul WATCH a fost un studiu randomizat, orb, necontrolat cu placebo, în care 1587 de pacienți cu insuficiență cardiacă și fracții de ejecție mai mici de 30% au fost repartizați aleatoriu să primească warfarină (INR țintă, 2,5), aspirină sau

CH 52

FIGURA 52-9 Valori hemodinamice la 4 ore după administrarea de placebo, enalapril și aspirină, conform regimurilor respective.*P < .05. (Din Sala D,

Zeitler H, Rudolph W. Contracararea efectelor vasodilatatoare ale enalaprilului de către aspirină în insuficiența cardiacă severă. J Am Coll Cardiol 1992;20:1549-1555.)

Managementul trombozei în insuficiența cardiacă

Kininogen Angiotensinogen I

FIGURA 52-10 Relația sistemului renină-angiotensină cu tonusul vaselor arteriale și efectele inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și inhibitorilor de prostaglandine asupra acestui sistem. ASP, aspirină; COX, ciclooxigenază; PGE2, prostaglandina E2; PGI2, prostaglandina I2; PLA2, fosfolipaza A2; TXA2, tromboxan A2.

Renin

TABEL 52—3 I Studii pentru a determina terapia preventivă optimă pentru evenimentele tromboembolice

AAS, acid acetilsalicilic (aspirina); INR, raport internațional normalizat.

clopidogrel. Din nefericire, WATCH a fost reziliat devreme din cauza recrutării slabe și, prin urmare, nu avea puterea de a aduce concluzii definitive. Cu toate acestea, a existat o tendință puternică de favorizare a warfarinei față de aspirina în incidența accidentului vascular cerebral nefatal (0,7% vs. 2,1%) și a existat o spitalizare semnificativ mai mică în rândul pacienților care au luat warfarină (16,1%, în comparație cu 22,2% dintre cei care au luat aspirină și 18,3% dintre cei care au luat clopidogrel). Totuși, acest lucru a fost compensat de o rată semnificativ mai mare de sângerare la pacienții care au luat warfarină (5,5%, în comparație cu 3,6% dintre cei care au luat aspirină și 2,5% dintre cei care au luat clopidogrel).68

Au fost raportate concluziile unui al treilea studiu multicentric, randomizat, controlat cu placebo, Studiul antitrombotic pe termen lung al insuficienței cardiace (HELAS). Pacienții cu boală cardiacă ischemică cunoscută au fost repartizați aleatoriu pentru a primi aspirină (325 mg pe zi) sau warfarină (INR țintă 2-3). Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică au fost repartizați aleatoriu pentru a primi warfarină sau placebo. Pacienții cu ischemie reversibilă, fibrilație atrială, boală mitrală, cardiomiopatie hipertrofică, trombi VS cunoscuți, contraindicație la aspirină sau warfarină și hipertensiune arterială necontrolată au fost excluși. Subiecții care au dezvoltat fibrilație atrială au fost retrași din studiu. Obiectivele primare au fost accidentul vascular cerebral nefatal, embolia periferică sau pulmonară, infarctul miocardic, rehospitalizarea, exacerbarea insuficienței cardiace sau decesul din orice cauză. În general, rata evenimentelor a fost foarte scăzută; incidența evenimentelor tromboembolice a fost de 2,2 la 100 pacient-ani. Nu a fost observată nicio diferență între aspirină și warfarină la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, în timp ce în rândul pacienților cu cardiomiopatie nonischemică, a existat o tendință către un beneficiu al warfarinei (8,9 evenimente la 100 pacient-ani, în comparație cu 14,8 evenimente la 100 pacient-ani în rândul primitorilor placebo). Din păcate, acest studiu a fost caracterizat și de probleme de înscriere, ceea ce a lăsat din nou datele sub putere pentru a distinge diferențele de rezultat între condițiile de tratament.

Atunci când clinicienii iau în considerare opțiunea anticoagulării, este prudent să se evalueze potențialele riscuri de sângerare. Studiile anterioare privind riscurile de hemoragie majoră la pacienții cărora li se administrează warfarină pe termen lung au evidențiat intervale de două până la trei evenimente la 100 pacient-ani. În studiul Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF), riscul de sângerare majoră a fost de 2,3% la 100 pacient-ani.70 Un studiu mai recent a fost conceput pentru a evalua ratele tromboembolismului și sângerării într-o cohortă de pacienți ambulatori cu fibrilație atrială.

Dintre cei 425 de pacienți, 40% au avut insuficiență cardiacă concomitentă, iar rata globală a evenimentelor hemoragice majore a fost de 2,6% pe 2 ani.71 Într-un alt studiu efectuat pe pacienți cu vârsta peste 65 de ani cu fibrilație atrială care tocmai inițiiseră tratamentul cu warfarină, rata totală a hemoragiilor majore a fost cu 7,2% pe an și mai mare în rândul pacienților cu vârsta de 100 de ani și mai mare decât în rândul pacienților cu 1 an. (13,08%, în comparație cu 4,75% pentru pacienții sub 80 de ani). Această rată, mai mare decât cea raportată anterior, este probabil o reflectare a unei cohorte mai în vârstă și a faptului că au fost incluși numai pacienții care inițiază tratamentul cu warfarină. Având în vedere îmbătrânirea populației și numărul tot mai mare de pacienți vârstnici cu insuficiență cardiacă, acest studiu subliniază importanța luării în considerare a riscurilor potențiale ale anticoagulării.72

VIITORUL

Există un mare interes în dezvoltarea unor agenți mai noi care să inhibe cascada de coagulare și activarea trombocitelor. Motivația pentru această dezvoltare este legată de îmbunătățirea eficacității, siguranței și ușurinței de utilizare a agenților actuali. În plus, populațiile mari de pacienți ar beneficia de medicamente mai bune. Agenții antitrombotici utilizați în prezent au un indice de siguranță scăzut. Printre pacienții care iau medicamente anticoagulante pe termen lung, incidența anuală a unei complicații hemoragice severe este de 1% până la 2%. În plus, agenții antitrombotici disponibili în prezent sunt uneori dificil de utilizat din cauza modului lor de administrare (injecții intravenoase continue sau subcutanate multiple) și a necesității controlului repetat al ajustărilor de intensitate și doze. Anticoagulantele mai vechi, cum ar fi heparinele și cumarinele, sunt inhibitori nespecifici ai căii de coagulare. Inhibitorii specifici au fost investigați, iar interesul continuă pentru dezvoltarea de noi medicamente nespecifice. În mod similar, sunt dezvoltați noi inhibitori ai funcției trombocitelor pentru bolile cardiovasculare (Tabelul 52-4, Figura 52-11). Cercetătorii investighează care dintre aceste categorii largi de medicamente - antiplachetare sau inhibitori ai cascadei de coagulare - vor fi optime pentru prevenirea decesului, infarctului miocardic, accidentului vascular cerebral și tromboembolismului, în raport cu riscul de sângerare. Studiul în curs de desfășurare Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (WAR-CEF) este un studiu dublu-orb, multicentric, al pacienților cu fracțiune de ejecție mai mică de 35% și insuficiență cardiacă din clasele I până la IV NYHA, în care cercetătorii investighează ratele mortalității de toate cauzele, accident vascular cerebral și pacienți cu hemoragie intracraniană sau cu aspirina77; rezultatele ar trebui să ofere o bază pentru întrebarea dacă anticoagulantele sunt superioare agenților antiplachetari. Odată ce acest studiu este finalizat, întrebările de nivel secundar referitoare la agenții antitrombotici și antiplachetari mai noi în comparație cu agenții mai vechi pot fi studiate. Până acum, agenții mai noi nu s-au dovedit a fi mai siguri, deoarece conferă riscuri similare de sângerare, dar pot fi mai eficienți și mai ușor de utilizat decât tratamentele disponibile în prezent.

TABELUL 52—4 I Țintele pentru noi anticoagulante

Inhibitori ai inițierii coagulării

Inhibitor al căii factorului tisular (TFPI) (recombinant) Peptidă anticoagulantă nematodă (NAPc2)

Factorul activ blocat pe site-ul Vila (FVIIaj)

Inhibitori ai propagării coagulării

Inhibitori ai factorului IXa

Inhibitori direcți ai factorului Xa

Razaxaban

BAY-597939

YM-150

DU-176b

Inhibitori indirecti ai factorului Xa

Fondaparinux

Idraparinux

Heparine disponibile pe cale orală Inhibitori ai factorilor VIIIa și Va

Proteina C

Proteina C activată

Trombomodulină solubilă

Inhibitori de trombina

Hirudin

Bivalirudin

Argatroban

Ximelagatran

Dabigatran

Heparine disponibile pe cale orală

Factor tisular +
factor VII(a)

Factorul IXa
(+ factor VIIIa)
A

FIGURA 52-11 Reprezentare schematică a funcției sistemului de coagulare și a efectului specific al noilor agenți antitrombotici. Coagularea începe atunci când factorul tisular este expus la sânge și se leagă de factorul VIIa. Complexul factor tisular-factor VIIa activează apoi factorul X, ceea ce duce la conversia protrombinei în trombină și la formarea ulterioară a fibrinei. O buclă de amplificare esențială constă din activarea factorului IX mediată de complexul factor tisular-factor VIIa, care duce la activarea suplimentară a factorului Xa (săgeți întrerupte). O a doua buclă de amplificare este formată prin activarea factorului XI de către trombină (săgeți întrerupte), ceea ce are ca rezultat o mai mare activare a factorului IXa și, ulterior, mai multă generare de factor Xa. (De la Levi M. New antithrombotics in the treatment of thromboembolic disease. Eur J Intern Med 2005;16:230-237.)

REFERINȚE

Kapur, NK, Deming, CB, Kapur, S., și colab. (2007). Modularea hemodinamică a tromborezistenței endocardice. Circulation, 115, 67-75.

Jafri, SM, Ozawa, T., Mammen, E., et al. (1993). Funcția trombocitelor, trombinei și activitatea fibrinolitică la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eur Heart J, 14, 205-212.

Yamamoto, K., Ikeda, U., Furuhashi, K., et al. (1995). Sistemul de coagulare este activat în cardiomiopatia idiopatică. J Am Coll Cardiol, 25, 1634-1640.

Sbarouni, E., Bradshaw, A., Andreotti, F., et al. (1994). Relația dintre anomaliile hemostatice și activitatea neuroendocrină în insuficiența cardiacă. Am Heart J, 127, 607-612.

Chong, AY, Freestone, B., Patel, J., et al. (2006). Activarea endotelială, disfuncția și deteriorarea insuficienței cardiace congestive și relația cu peptida natriuretică cerebrală și rezultatele. Am J Cardiol, 97, 671-675.

Fischer, D., Rossa, S., Landmesser, U., et al. (2005). Disfuncția endotelială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică este asociată independent cu incidența crescută a spitalizării, transplantului cardiac sau decesului. Eur Heart J, 26, 65-69.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, și colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienții cu insuficiență cardiacă cu moarte subită: rezultate din studiul de evaluare a tratamentului cu lisinopril și supraviețuire (ATLAS). Circulation, 102, 611-616.

Parry, GC, & Mackman, N. (1995). Reglarea transcripțională a expresiei factorului tisular în celulele endoteliale umane. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 15, 612-621.

Mechtcheriakova, D., Wlachos, A., Holzmuller, H., et al. (1999). Expresia factorului de țesut indusă de factorul de creștere a celulelor endoteliale vasculare în celulele endoteliale este mediată de EGR-1. Blood, 93, 3811-3823.

Pasceri, V., Willerson, JT, & Yeh, ET (2000). Efectul proinflamator direct al proteinei C-reactive asupra celulelor endoteliale umane. Circulation, 102, 2165-1268.

Ballou, SP și Lozanski, G. (1992). Inducerea eliberării de citokine inflamatorii din monocite umane cultivate de către proteina C reactivă. Cytokine, 4, 361-368.

Ambrose, JA, Winters, SL, Arora, RR, et al. (1985). Morfologia angiografică coronariană în infarctul miocardic: o legătură între patogeneza anginei instabile și infarctul miocardic. J Am Coll Cardiol, 6, 1233-1238.

Hinkle, LE, Jr. și Thaler, HT (1982). Clasificarea clinică a deceselor cardiace. Circulation, 65, 457-464.

Goldstein, S., Landis, JR, Leighton, R., și colab. (1981). Caracteristicile victimei resuscitate în afara spitalului de stop cardiac cu boală coronariană. Circulation, 64, 977-984.

Roberts, WC, Siegel, RJ și McManus, BM (1987). Cardiomiopatie dilatată idiopatică: analiza a 152 de pacienți cu necropsie. Am J Cardiol, 60, 1340-1355.

Meschia, JF (2000). Managementul accidentului vascular cerebral ischemic acut. Care este rolul tPA și agenții antitrombotici? Postgrad Med, 107(6), 85-86, 89-93.

Samama, MM (2000). Un studiu epidemiologic al factorilor de risc pentru tromboza venoasă profundă în ambulatoriu medical: studiul Sirius. Arch Intern Med, 160, 3415-3420.

Anderson, FA, Jr., Wheeler, HB, Goldberg, RJ și colab. (1991). O perspectivă bazată pe populație a incidenței spitalelor și a ratelor de letalitate a trombozei venoase profunde și a emboliei pulmonare. Studiul Worcester DVT. Arch Intern Med, 151, 933-938.

Isnard, R., & Komajda, M. (2001). Tromboembolismul în insuficiența cardiacă, idei vechi și provocări noi. Eur J Heart Fail, 3, 265-269.

Kannel, WB, Wolf, PA și Verter, J. (1983). Manifestări ale bolii coronariene care predispun la accident vascular cerebral. Studiul Framingham. JAMA, 250, 2942-2946.

Freudenberger, RS, Hellkamp, AS, Halperin, JL, et al. (2007). Riscul de tromboembolism în insuficiența cardiacă: o analiză a studiului despre moartea cardiacă subită în insuficiența cardiacă (SCD-HeFT). Circulation, 115, 2637-2641.

Dries, DL, Rosenberg, YD, Waclawiw, MA, et al. (1997). Fracția de ejecție și riscul de evenimente tromboembolice la pacienții cu disfuncție sistolică și ritm sinusal: dovezi pentru diferențele de gen în studiile studiilor privind disfuncția ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 29, 1074-1080.

Loh, E., Sutton, MS, Wun, CC, et al. (1997). Disfuncția ventriculară și riscul de accident vascular cerebral după infarctul miocardic. N Engl J Med, 336, 251-257.

Hays, AG, Sacco, RL, Rundek, T., et al. (2006). Disfuncția sistolică a ventriculului stâng și riscul de accident vascular cerebral ischemic la o populație multietnică. Stroke, 37, 1715-1719.

Pullicino, PM, Halperin, JL, & Thompson, JL (2000). Accident vascular cerebral la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejecție a ventriculului stâng redusă. Neurologie, 54, 288-294.

Katz, SD, Marantz, PR, Biasucci, L., et al. (1993). Incidența scăzută a accidentului vascular cerebral la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă: un studiu prospectiv. Am Heart J, 126, 141-146.

Eguchi, K., Kario, K. și Shimada, K. (2003). Impact mai mare al coexistenței hipertensiunii arteriale și diabetului asupra infarctelor cerebrale tăcute. Stroke, 34, 2471-2474.

Busing, KA, Schulte-Sasse, C., Fluchter, S., et al. (2005). Infarctul cerebral: incidența și factorii de risc după cateterismul cardiac diagnostic și intervențional - evaluare prospectivă la imagistica RM ponderată cu difuzie. Radiologie, 235, 177-183.

Friday, G., Sutter, F., Curtin, A., et al. (2005). Anomalii imagistice prin rezonanță magnetică cerebrală în urma unei intervenții chirurgicale cardiace fără pompă. Heart SurgForum, 8(2), E105-E109.

Giele, JL, Witkamp, TD, Mali, WP și colab. (2004). Infarcte cerebrale silențioase la pacienții cu boală vasculară manifestă. Stroke, 35, 742-746.

Gruhn, N., Larsen, FS, Boesgaard, S., et al. (2001). Fluxul sanguin cerebral la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică înainte și după transplantul cardiac. Stroke, 32, 2530-2533.

Choi, BR, Kim, JS, Yang, YJ și colab. (2006). Factori asociați cu scăderea fluxului sanguin cerebral în insuficiența cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 97, 1365-1369.

Kontny, F., Dale, J., Hegrenaes, L., și colab. (1993). Tromboza ventriculară stângă și embolia arterială după tromboliza în infarctul miocardic anterior acut: predictori și efecte ale terapiei antitrombotice adjuvante. Eur Heart J, 14, 1489-1492.

Zielinska, M., Kaczmarek, K. și Tylkowski, M. (2008). Predictorii formării de tromb ventricular stâng în infarctul miocardic acut tratați cu angioplastie primară cu succes cu stenting. Am J Med Sci, 335, 171-176.

Weinsaft, JW, Kim, HW, Shah, DJ și colab. (2008). Detectarea trombului ventricular stâng prin prevalența și markerii rezonanței magnetice cardiovasculare cu amplificare întârziată la pacienții cu disfuncție sistolică. J Am Coll Cardiol, 52, 148-157.

Sacco, RL, Adams, R., Albers, G., et al. (2006). Ghid pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic sau atac ischemic tranzitoriu: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsorizat de Consiliul pentru Radiologie și Intervenție Cardiovasculară: Academia Americană de Neurologie afirmă valoarea acestui ghid. Circulație, 113(10), e409-e449.

Antman, EM, Anbe, DT, Armstrong, PW și colab. (2004). Ghidurile ACC/AHA pentru managementul pacienților cu infarct miocardic cu supradenivelarea ST—rezumat executiv: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru revizuirea Ghidurilor din 1999 pentru managementul pacienților cu infarct miocardic acut). Circulation, 110, 588-636.

Vlodaver, Z., Coe, JI și Edwards, JE (1975). Adevărate și false anevrisme ventriculare stângi. Înclinația ca acesta din urmă să se rupă. Circulation, 51, 567-572.

Friedman, BM și Dunn, MI (1995). Anevrisme ventriculare postinfarct. Clin Cardiol, 18, 505-511.

Tikiz, H., Balbay, Y., Atak, R., și colab. (2001). Efectul terapiei trombolitice asupra formării anevrismului ventricular stâng în infarctul miocardic acut: relație cu reperfuzia de succes și permeabilitatea vaselor. Clin Cardiol, 24, 656-662.

Lip, GY și Gibbs, CR (1999). Insuficiența cardiacă conferă o stare de hipercoagulare? Triada lui Virchow revăzută. J Am Coll Cardiol, 33, 1424-1426.

Reeder, GS, Lengyel, M., Tajik, AJ, et al. (1981). Trombul mural în anevrismul ventricular stâng: incidența, rolul angiografiei și relația dintre anticoagulare și embolizare. Mayo Clin Proc, 56(2), 77-81.

Kerkhoff, GO, Hofs, C., Roer, N., et al. (2004). Imagini în medicina cardiovasculară. Pseudoanevrism ventricular stâng: rolul clinic al imagistică prin rezonanță magnetică cardiovasculară. Circulație, 109(20), e222-e223.

Lapeyre, AC, III, Steele, PM, Kazmier, FJ și colab. (1985). Embolia sistemică în anevrismul ventricular stâng cronic: incidența și rolul anticoagulării. J Am Coll Cardiol, 6, 534-538.

Sherman, DG, Dyken, ML, Fisher, M., și colab. (1989). Terapia antitrombotică pentru afecțiunile cerebrovasculare. Piept, 95 (Supliment 5), S140-S155.

Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., et al. (2007). Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2007: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Circulație, 115(5), e69-e171.

Maisel, WH și Stevenson, LW (2003). Fibrilația atrială în insuficiența cardiacă: epidemiologie, fiziopatologie și justificarea terapiei. Am J Cardiol, 91 (6A), D2-D8.

Neuberger, HR, Mewis, C., van Veldhuisen, DJ și colab. (2007). Managementul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă. Eur Heart J, 28, 2568-2577.

van Veldhuisen, DJ, Aass, H., Allaf, D., et al. (2006). Prezența și dezvoltarea fibrilației atriale în insuficiența cardiacă cronică. Experiențe din studiul MERIT-HF. Eur J Heart Fail, 8, 539-546.

Fuster, V., Ryden, LE, Cannom, DS, et al. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrilation: un raport al Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Rhythm Association): Societatea. Circulație, 114(7), e257-e354. [Erratum, Circulation, 2007;116(6):e138.].

Olsson, LG, Swedberg, K., Ducharme, A., et al. (2006). Fibrilația atrială și riscul de evenimente clinice în insuficiența cardiacă cronică cu și fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng: rezultate din programul Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM). J Am Coll Cardiol, 47, 1997-2004.

Parkash, R., Maisel, WH, Toca, FM, et al. (2005). Fibrilația atrială în insuficiența cardiacă: risc mare de mortalitate chiar dacă funcția ventriculară este păstrată. Am Heart J, 150, 701-706.

Hart, RG, Pearce, LA, Halperin, JL, et al. (1994). Aspirina la pacienții vârstnici cu fibrilație atrială. Stroke, 25, 1525-1526.

DiMarco, JP, Flaker, G., Waldo, AL, et al. (2005). Factori care afectează riscul de sângerare în timpul terapiei anticoagulante la pacienții cu fibrilație atrială: observații din studiul de urmărire a fibrilației atriale privind managementul ritmului (AFFIRM). Am Heart J, 149, 650-656.

Monreal, M., Munoz-Torrero, JF, Naraine, VS, et al. (2006). Embolie pulmonară la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică sau insuficiență cardiacă congestivă. Am J Med, 119, 851-858.

Gibbs, CR, Blann, AD, Watson, RD, și colab. (2001). Anomalii ale funcției hemoreologice, endoteliale și plachetare la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică în ritm sinusal: efectele terapiei cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și beta-blocante. Circulație, 103, 1746-1751.

Cogo, A., Bernardi, E., Prandoni, P., et al. (1994). Factori de risc dobândiți pentru tromboza venoasă profundă la pacienții ambulatorii simptomatici. Arch Intern Med, 154, 164-168.

Ageno, W., Squizzato, A., Ambrosini, F., și colab. (2002). Profilaxia trombozei la pacienții medicali: o revizuire retrospectivă a modelelor de practică clinică. Haematologica, 87, 746-750.

Beemath, A., Stein, PD, Skaf, E., și colab. (2006). Risc de tromboembolism venos la pacientii spitalizati cu insuficienta cardiaca. Am J Cardiol, 98, 793-795.

Geerts, WH, Pineo, GF, Heit, JA, și colab. (2004). Prevenirea tromboembolismului venos: a șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept, 126 (Supl. 3), S338-S400.

Kleber, FX, Witt, C., Vogel, G., și colab. (2003). Comparația randomizată a enoxaparinei cu heparina nefracționată pentru prevenirea tromboembolismului venos la pacienții medicali cu insuficiență cardiacă sau boală respiratorie severă. Am Heart J, 145, 614-621.

Buller, HR, Agnelli, G., Hull, RD, și colab. (2004). Terapia antitrombotică pentru boala tromboembolică venoasă: a șaptea conferință ACCP privind terapia antitrombotică și trombolitică. Piept, 126 (Supliment 3), S401-428S.

Al-Khadra, AS, Salem, DN, Rand, WM și colab. (1998). Agenți antiplachetari și supraviețuire: o analiză de cohortă din studiul Studii ale disfuncției ventriculare stângi (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 31, 419-425.

Baur, LH, Schipperheyn, JJ, van der Laarse, A., et al. (1995). Combinația de salicilat și enalapril la pacienții cu boală coronariană și insuficiență cardiacă. Br Heart J, 73, 227-236.

Hall, D., Zeitler, H. și Rudolph, W. (1992). Contracararea efectelor vasodilatatoare ale enalaprilului de către aspirină în insuficiența cardiacă severă. J Am Coll Cardiol, 20, 1549-1555.

Dunkman, WB, Johnson, GR, Carson, PE și colab. (1993). Incidența evenimentelor tromboembolice în insuficiența cardiacă congestivă. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Circulation, 87 (Suppl. 6), VI-94-VI-101.

Cleland, JG, Findlay, I., Jafri, S., et al. (2004). Studiul Warfarină/Aspirina în insuficiența cardiacă (WASH): un studiu randomizat care compară strategiile antitrombotice pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 148, 157-164.

Cleland, JG, Ghosh, J., Freemantle, N., et al. (2004). Actualizarea studiilor clinice și meta-analize cumulative de la Colegiul American de Cardiologie: WATCH, SCD-HeFT, DINAMIT, CASINO, INSPIRE, STRATUS-US, RIO-Lipids și terapia de resincronizare cardiacă în insuficiența cardiacă. Eur J Heart Fail, 6, 501-508.

Cokkinos, DV, Haralabopoulos, GC, Kostis, JB, et al. (2006). Eficacitatea terapiei antitrombotice în insuficiența cardiacă cronică: studiul HELAS. Eur J Heart Fail, 8, 428-432.

Hart, RG, Halperin, JL, Pearce, LA, et al. (2003). Lecții din prevenirea accidentului vascular cerebral în studiile de fibrilație atrială. Ann Intern Med, 138, 831-838.

Parkash, R., Wee, V., Gardner, MJ, și colab. (2007). Impactul utilizării warfarinei asupra rezultatelor clinice în fibrilația atrială: un studiu bazat pe populație. Can J Cardiol, 23, 457-461.

Hylek, EM, Evans-Molina, C., Shea, C., et al. (2007). Hemoragie majoră și tolerabilitatea warfarinei în primul an de terapie la pacienții vârstnici cu fibrilație atrială. Circulation, 115, 2689-2696.

Pullicino, P., Thompson, JL, Barton, B., și colab. (2006). Warfarină versus Aspirina la pacienții cu fracție de ejecție cardiacă redusă (WARCEF): justificare, obiective și design. J Card Fail, 12(1), 39-46.

Yavin, YY, Wolozinsky, M. și Cohen, AT (2005). Noi antitrombotice în prevenirea bolii tromboembolice. Eur J Intern Med, 16, 257-266.

Levi, M. (2005). Noi antitrombotice în tratamentul bolii tromboembolice. Eur J Intern Med, 16, 230-237.

Freudenberger, RS, Hellkamp, AS, Halperin, JL, et al. (2007). Pentru anchetatorii SCD-HeFT. Riscul de tromboembolism în insuficiența cardiacă: o analiză din studiul cu moartea subită cardiacă în insuficiența cardiacă (SCD-HeFT). Tiraj, mai, 115, 2637-2641

CAPITOLUL 53

Aritmiile supraventriculare și ventriculare sunt frecvente la pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă, indiferent de etiologie. Aritmia poate provoca simptome, agravarea insuficienței cardiace sau a anginei pectorale, creșterea morbidității (cum ar fi accidentul vascular cerebral în fibrilația atrială) sau moarte subită cardiacă. Acest capitol este o discuție despre evaluarea și managementul pacienților cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă care au și aritmie.

Deși orice aritmie supraventriculară poate apărea la pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă, cea mai frecventă aritmie supraventriculară este fibrilația atrială. De asemenea, frecvent este flutterul atrial, care este, în general, evaluat și tratat în același mod ca și fibrilația atrială. Fibrilația atrială este prezentă la 22% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă și este asociată cu creșterea în vârstă, cardiomiopatie nonischemică și clasa funcțională mai severă New York Heart Association (NYHA) (adică la <10% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă clasa funcțională NYHA I și la <50% dintre cei cu insuficiență cardiacă clasa funcțională NYHA IV).

Consecințe hemodinamice

Fibrilația atrială provoacă o serie de modificări hemodinamice care, la rândul lor, pot determina deteriorarea hemodinamică cu agravarea simptomelor la persoanele care au deja insuficiență cardiacă clinică. În plus, fibrilația atrială poate precipita insuficiența cardiacă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă asimptomatică. La pacienții cu funcție ventriculară stângă normală, poate provoca, de asemenea, disfuncție ventriculară stângă și precipita insuficiență cardiacă; aceasta se numește „cardiomiopatie mediată de tahicardie". De exemplu, într-un studiu pe 3288 de subiecți la care fibrilația atrială a fost diagnosticată între 1980 și 2000, 24% au dezvoltat insuficiență cardiacă pe o perioadă medie de urmărire de 6,1 ani.7 Următorii factori pot contribui la modificările hemodinamice ale fibrilației atriale:

Frecvența cardiacă rapidă, care prin scurtarea timpului de umplere diastolică poate modifica umplerea ventriculului stâng, volumul și debitul cardiac.

Neregularitate cronică a ritmului, care are ca rezultat modificări bataie-la-bătaie (RR) ale umplerii ventriculului stâng și mecanicii ventriculului stâng. Reducerea umplerii ventriculare stângi în timpul intervalelor scurte RR nu este complet compensată de umplerea crescută în timpul intervalelor RR mai lungi.

Pierderea contracției atriale, care este necesară pentru umplerea optimă a ventriculului stâng; acest lucru este de o importanță deosebită la pacienții cu boli cardiace subiacente.

Dezvoltarea unei cardiomiopatii legate de frecvență (atrială, ventriculară sau ambele) poate avea ca rezultat remodelarea și mărirea atrială mecanică, care pot fi asociate cu dezvoltarea insuficienței mitrale, un alt factor important asociat cu modificările hemodinamice ale fibrilației atriale.8,9.

Activarea vasoconstrictoarelor neuroumorale precum angiotensina II și norepinefrina18 și posibila secreție de alte substanțe de către inima cardiomiopatică, inclusiv citokine proinflamatorii și peptida natriuretică.10

Fibrilația atrială și modificările hemodinamice și neuroendocrine rezultate

766 provoacă remodelarea electrică și structurală (fibroză) a atriilor, care la rândul său crește susceptibilitatea la fibrilația atrială I. Ca urmare, fibrilația atrială poate genera fibrilație atrială.11

Controlul ratei

CH 53 Modificările hemodinamice rezultate din fibrilația atrială pot fi modificate prin controlul frecvenței sau conversia în ritm sinusal, ceea ce poate duce adesea la o îmbunătățire a funcției ventriculare stângi și la o scădere a simptomelor de insuficiență cardiacă. ablația nodului atrioventricular.14 Întreruperea conducerii atrioventriculare de

către un cateter care furnizează energie cu radiofrecvență produce de obicei blocul nodal atrioventricular complet, iar apoi trebuie implantat un stimulator cardiac permanent pentru a controla în mod adecvat frecvența ventriculară. clasa, sau măsurători obiective ale funcției cardiace.15

Modificarea ganglionilor atrioventriculari, care poate reduce riscul blocului atrioventricular complet și necesitatea unui stimulator cardiac, are mai puțin succes decât ablația ganglionară pentru controlul frecvenței la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Factori de risc pentru fibrilația atrială

Dilatarea și creșterea presiunii în atriul stâng pot modifica proprietățile electrofiziologice ale acestuia, predispunând la fibrilația atrială; acest fenomen este cunoscut sub denumirea de „feedback electromecanic".16 Creșterile presiunii și dimensiunii atriului stâng pot apărea ca urmare a creșterii presiunii telediastolice ale VS, așa cum se întâmplă în cazul disfuncției diastolice sau sistolice; creșterea volumului intravascular; sau dezvoltarea insuficienței mitrale, așa cum se întâmplă adesea cu dilatarea ventriculului stâng. Mărimea atrială stângă este, de asemenea, corelată cu înălțimea și aria suprafeței corporale.

În studiile la animale, mărirea atriului stâng și creșterea presiunii atriale stângi produse de expansiunea volumului, așa cum se întâmplă în insuficiența cardiacă, au scăzut perioada refractară atrială și durata potențialului de acțiune, predispunând astfel la fibrilația atrială. Scăderea presiunii atriale stângi a dus la ameliorarea promptă a aritmiei. Rolul întinderii atriale stângi cauzate de supraîncărcare de volum sau presiune a fost susținut în continuare de un studiu pe animale în care gadoliniul, un blocant al canalelor ionice activate de întindere din miocard, a redus vulnerabilitatea la fibrilația atrială în timpul dilatației atriale acute18.

Încetinirea sau blocarea conducerii intra-atriale se manifestă ca o durată prelungită a undei P (>132 msec) sau ca potențiale atriale tardive pe o electrocardiogramă medie a semnalului (SAECG). Prezența unei astfel de încetiniri sau blocaje poate ajuta la prezicerea fibrilației atriale paroxistice la pacienții cu insuficiență cardiacă, precum și a recidivei fibrilației atriale după cardio-versiune.20 O creștere a duratei undei P pe SAECG este corelată cu creșterea presiunii capilare pulmonare și a presiunii atriale stângi. Dispersia undei P (adică diferența dintre duratele maxime și minime ale undei P) evidentă pe o electrocardiogramă (ECG) cu 12 derivații poate ajuta, de asemenea, la prezicerea recurenței fibrilației atriale.21

În cazul insuficienței cardiace, există activare neurohormonală cu niveluri crescute de catecolamine și angiotensină II, care favorizează remodelarea structurală și fibroza în atriu, predispunând la fibrilația atrială. Peptida natriuretică atrială (ANP) este eliberată din atrii ca răspuns la extinderea volumului și întinderea atrială. Eliberarea de ANP este crescută în insuficiența cardiacă, iar un nivel plasmatic crescut de ANP poate fi predictiv pentru fibrilația atrială. Într-un studiu pe 100 de pacienți cu și fără fibrilație atrială, cei cu fibrilație atrială s-au dovedit a avea niveluri mai mari de ANP N-terminal (2,6 ng/mL) decât subiecții

fără fibrilație atrială (1,7 ng/mL); această asociere a fost independentă de volumul atriului stâng și de fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS).22

Relația dintre insuficiența cardiacă și riscul de accident vascular cerebral în fibrilația atrială

Există date contradictorii cu privire la dacă disfuncția ventriculară stângă și insuficiența cardiacă cresc riscul de accident vascular cerebral la pacienții cu fibrilație atrială. În studiul Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF) pe 586 de pacienți monitorizați pentru o medie de 1,3 ani, incidența anuală a accidentului vascular cerebral în rândul pacienților cu fibrilație atrială care nu au primit anticoagulante a fost mai mare decât în rândul pacienților fără insuficiență cardiacă clinică (7% față de 2,5%). cel mai puternic predictor independent al accidentului vascular cerebral. Spre deosebire de aceasta, rezultatele studiilor I și II ale Studiului Cooperativ Vasodilatator-Insuficiență cardiacă (V-HeFT) ale Administrației Veteranilor la 1446 de bărbați cu insuficiență cardiacă monitorizați timp de până la 2,5 ani nu au indicat că fibrilația atrială a crescut riscul de embolie față de cel asociat cu insuficiența cardiacă.24

În rândul pacienților cu cardiomiopatie hipertrofică, prezența fibrilației atriale a fost un factor de risc independent pentru accident vascular cerebral; riscul a fost semnificativ mai mare la pacienții care nu au primit warfarină (31%) decât la cei care au primit terapie cu warfarină (18%).25

Deși fibrilația atrială de orice origine este asociată cu un risc ridicat de embolie sistemică, este probabil ca la pacienții cu cardiomiopatie avansată, un indice cardiac scăzut și insuficiență cardiacă, fibrilația atrială să confere o creștere semnificativă a ratei tromboembolismului. Într-adevăr, în sistemul de scor CHADS2 (insuficiență cardiacă congestivă, hipertensiune arterială, vârstă, diabet și accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu), prezența insuficienței cardiace este un predictor independent al unui eveniment tromboembolic la pacienții cu fibrilație atrială.26 Anticoagularea este benefică la toți astfel de pacienți, iar terapia cu warfarină este recomandată pentru majoritatea; raportul internațional normalizat țintă este 2,5 (interval, 2,0 la 3,0).27

Relația dintre fibrilația atrială și mortalitatea în insuficiența cardiacă

Relația dintre fibrilația atrială și mortalitatea în insuficiența cardiacă este un alt domeniu de controversă. Mai multe studii au arătat că fibrilația atrială nu este asociată cu o creștere a ratei mortalității, moarte subită cardiacă sau spitalizare după ajustarea unor variabile de prognostic importante. În Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET) de 3029 de pacienți, prezența fibrilației atriale nu a fost un factor de risc independent de mortalitate la pacienții care luau un p-blocant, conform unei analize multivariate.28 Cu toate acestea, dezvoltarea fibrilației atriale în timpul studiului a fost asociată cu o creștere a mortalității într-o analiză dependentă de timp, P<1.900;

În schimb, alte studii au demonstrat că fibrilația atrială este asociată cu o rată crescută a mortalității. De exemplu, o evaluare de 3 ani de urmărire a 6517 pacienți în studiile Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) a arătat că fibrilația atrială a fost un factor

semnificativ în mortalitatea de orice cauză (34% față de 23% dintre pacienții fără fibrilație atrială), în decesul prin insuficiență a pompei (16,7% vs. (45% vs. 33%).29 Într-o analiză multivariată,

fibrilația atrială a rămas semnificativ asociată cu fiecare dintre aceste rezultate (Figura 53-1). Rezultate similare au fost raportate din studiul Candesartan in Heart Failure Assessment in Reduction of Mortality (CHARM) pe 7599 de pacienti cu insuficienta cardiaca simptomatica cauzata fie de disfunctie sistolica, fie diastolica.30 Aproximativ 18% dintre acesti pacienti au avut fibrilatie atriala la momentul initial. După o urmărire mediană de 38 de luni, fibrilația atrială a fost asociată în mod independent cu o creștere a mortalității de toate cauzele la pacienții fie cu disfuncție sistolică (37% față de 28% dintre pacienții fără fibrilație atrială) fie cu insuficiență cardiacă diastolică (24% față de 14%). În Valsartan in Acute Myocardial Infarct Trial (VALIANT) de 14.703 de pacienți la care un infarct miocardic acut a fost complicat de insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă, fibrilația atrială a fost asociată cu rate semnificativ mai mari ale mortalității pe termen lung (raportul de risc ajustat = 1,25; P = risc cardiovascular ajustat = 1,25; 1,15, P = .08).31

Conform unei meta-analize a studiilor care au implicat pacienți cu insuficiență cardiacă și fie cu ritm sinusal, fie cu fibrilație atrială, prevalența fibrilației atriale a variat între 15% și 23% (Figura 53-2).32 Prezența fibrilației atriale a fost

FIGURA 53-1 Dintre 6517 pacienți înscriși în Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD), prezența fibrilației atriale (FA), în comparație cu ritmul sinusal, a fost asociată cu o scădere semnificativă a ratelor cumulate de supraviețuire (66% vs. 77%, P < 0,001 și cu un risc crescut de insuficiență cardiacă (A) sau spitalizare (4% vs. 33%, P <.001) (B). (Din Dries DL, Exner DV, Gersh BJ și colab. Fibrilația atrială este asociată cu un risc crescut de mortalitate și progresia insuficienței cardiace la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă asimptomatică: o analiză retrospectivă a studiilor SOLVD. J Am Coll Cardiol 1998;32:695.)

asociat cu un rezultat mai rău decât a fost ritmul sinusal (odds ratio, 1,33).

Terapia farmacologică optimă pentru insuficiența cardiacă poate influența relația dintre fibrilația atrială și supraviețuire. Această posibilitate a fost sugerată de observațiile pacienților tratați în momente diferite. Într-un studiu, rezultatele a 359 de pacienți tratați între 1985 și 1989 au fost comparate cu cele ale a 391 de pacienți tratați între 1990 și 1993; pacienții cu fibrilație atrială tratați ulterior au avut rezultate similare cu cele ale pacienților

fără fibrilație atrială. Pacienții de mai târziu cu fibrilație atrială au avut, de asemenea, o rată mai mare de supraviețuire la 2 ani decât pacienții anteriori cu fibrilație atrială; această modificare poate să fi reflectat utilizarea mai frecventă a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și amiodarona și utilizarea mai puțin frecventă a medicamentelor antiaritmice de clasa I. Într-un alt studiu pe 234 de pacienți evaluați pentru transplant de inimă între 1993 și 1996, prezența fibrilației atriale nu a fost asociată cu scăderea supraviețuirii fără evenimente (deces, plasarea unui dispozitiv de asistență ventriculară stângă sau transplant).

Tratamentul fibrilației atriale în insuficiența cardiacă

În ciuda incertitudinii cu privire la implicațiile prognostice ale fibrilației atriale, tratamentul este adesea necesar pentru ameliorarea simptomelor și pentru ameliorarea insuficienței cardiace, care se poate agrava sau poate fi dificil de gestionat în prezența fibrilației atriale. Cele două abordări ale terapiei sunt (1) controlul ritmului cu un agent de blocare nodal atrioventricular (digoxină, blocant P sau blocant al canalelor de calciu) împreună cu anticoagulante și (2) controlul ritmului cu un agent antiaritmic pentru menținerea ritmului sinusal. Deși controlul ratei are ca rezultat o îmbunătățire a simptomelor, hemodinamica normală nu este restabilită. Aceasta poate fi o preocupare importantă la unii pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică și poate de mai multă importanță la cei cu insuficiență cardiacă cauzată de disfuncția diastolică. În plus, există încă un risc mic pentru o embolie chiar și atunci când se utilizează anticoagularea cu warfarină. Deși controlul ritmului restabilește hemodinamica normală și poate elimina riscul unei embolii, această abordare necesită adesea utilizarea unui medicament antiaritmic, care poate fi asociat cu o potențială toxicitate. Izolarea venelor pulmonare prin ablație cu radiofrecvență este o abordare alternativă pentru prevenirea fibrilației atriale intermitente; rolul său în terapia pentru fibrilaţia atrială permanentă este mai puțin bine stabilit. În plus, rolul ablației la pacienții cu insuficiență cardiacă este mai puțin sigur deoarece datele sunt limitate.

Terapia medicamentosă pentru fibrilația atrială poate fi asociată cu o creștere a mortalității. În studiul SPAF, de exemplu, la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială care nu prezentau aritmii ventriculare, utilizarea medicamentelor antiaritmice de clasa I a fost asociată cu o mortalitate crescută (risc relativ de 3,3 pentru moartea cardiacă și 5,8 pentru moartea legată de aritmie). indicaţiile terapiei cu medicamente antiaritmice nu erau sigure. Cu toate acestea, FEVS redusă semnificativ, antecedentele de insuficiență cardiacă clinică (raportul de risc de 2,3), tahiaritmia ventriculară susținută ca aritmie prezentă (raportul de risc de 3,4) și boala cardiacă structurală (raportul de risc de 2 la 3) au fost toate identificate ca factori de risc pentru dezvoltarea sau agravarea unui medicament antiaritmic de clasa I4. evitată de pacienții cu insuficiență cardiacă. S-a raportat că agenții antiaritmici de clasa III sunt mai siguri la pacienții cu insuficiență cardiacă și sunt agenții preferați atunci când controlul ritmului este abordarea urmărită.

Medicamente utilizate pentru controlul ritmului în insuficiența cardiacă

Amiodarona. Amiodarona este un agent antiaritmic de clasa III care are activitate de blocare a P și a; potasiu-, sodiu- și

activitate de blocare a canalelor de calciu; si activitate antitiroidiana. Este eficient pentru conversia fibrilației atriale și pentru menținerea ritmului sinusal. De asemenea, are efecte depresive asupra nodului atrioventricular și poate încetini rata de răspuns ventricular în timpul fibrilației atriale. În studiul Congestive Heart Failure Survival Trial of Antiarithmic Therapy (CHF-STAT), rata de conversie a fibrilației atriale a fost mai mare cu amiodarona (31%) decât cu placebo (8%). frecvența ventriculară maximă. În plus, amiodarona a redus semnificativ dezvoltarea fibrilației atriale la pacienții inițial în ritm sinusal (4,1%), în comparație cu pacienții care nu au primit terapie cu amiodarona (8,3%).

Amiodarona nu crește mortalitatea în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, deși mai multe complicații potențiale sunt asociate cu acest agent, inclusiv bradicardia care poate necesita plasarea unui stimulator cardiac, precum și hipotiroidismul. Conform unei meta-analize care implică date de la 1465 de pacienți tratați timp de minim 12 luni, amiodarona a fost asociată cu o incidență mai mare a complicațiilor, inclusiv anomalii tiroidiene, efecte secundare neurologice, modificări oculare și bradicardie. Important a fost faptul că nu au existat cazuri de torsade vârfurilor sau alte forme de proaritmie în ciuda prelungirii marcate a intervalului QT observată cu acest agent.36

Deși amiodarona nu este aprobată pentru tratamentul fibrilației atriale, este cel mai sigur și mai eficient medicament pentru această indicație la pacienții cu insuficiență cardiacă; este deci terapia preferată.

Dofetilidă. Dofetilida, un alt agent antiaritmic de clasa III, este, de asemenea, eficient și sigur în insuficiența cardiacă. Acest fapt a fost stabilit de Danish Investigation of Arrhythmia and Mortality On Dofetilide in Congestive Heart Failure (DIAMOND-CHF), care a înrolat 1518 pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică, inclusiv 391 cu fibrilație atrială la momentul inițial37. ritmul era mai mare. Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 18 luni, nu a existat nicio diferență globală în ceea ce privește mortalitatea între pacienții care au luat dofetilidă (41%) și cei care au primit placebo (42%). Cu toate acestea, o analiză a intervalului QT (QTc) corectat la valoarea inițială a evidențiat o diferență în mortalitate: la pacienții cu un interval QTc mai scurt de 429 msec, dofetilida a fost asociată cu o reducere semnificativă a mortalității (raportul de risc = 0,4), în timp ce la pacienții cu un interval QTc mai mare de 429 msec (raportul de risc = 1,3), aceasta a fost asociată cu o mortalitate crescută. În plus, dofetilida a redus semnificativ riscul de spitalizare pentru agravarea insuficienței cardiace (30%) în comparație cu placebo (38%), indiferent de prezența fibrilației atriale sau a ritmului sinusal la momentul inițial.

Sotalol. Deși sotalolul este eficient în prevenirea fibrilației atriale, nu există studii disponibile la pacienții cu insuficiență cardiacă. A existat o îngrijorare pentru agravarea insuficienței cardiace și un risc crescut de prelungire semnificativă a intervalului QTc și torsada vârfurilor la acești pacienți. Prin urmare, nu este

considerată o terapie de primă linie pentru fibrilația atrială la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Azimilidă. Azimilida este un agent antiaritmic de clasă III de investigație care este, de asemenea, eficient în transformarea fibrilației atriale și prevenirea apariției acesteia. Acest lucru a fost evaluat în studiul Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE), care a înrolat 3381 de pacienți cu disfuncție ventriculară stângă care au suferit infarct miocardic.38 Fibrilația atrială a fost prezentă la prezentare la 93 de pacienți; 27 de pacienți au dezvoltat fibrilație atrială după înscrierea în studiu. Pacienții tratați cu azimilidă au dezvoltat fibrilație atrială mai rar decât cei cărora li sa administrat placebo (P = 0,04). Printre pacienții cu fibrilație atrială, cei tratați cu azimilidă au fost mai des în ritm sinusal 1 an mai târziu (P = 0,04).

Dronedarona. Dronedarona este un medicament antiaritmic cu proprietăți electrofiziologice asemănătoare cu cele ale amiodaronei, dar este lipsită de iod. Nu provoacă reacțiile adverse atribuite în general iodului. Efectul acestui agent a fost evaluat în Studiul Anti-aritmic cu dronedarona în insuficiența cardiacă congestivă moderată până la severă care evaluează scăderea morbidității (ANDROMEDA). 627 de pacienți au fost înrolați din cauza unei creșteri semnificative a mortalității după o urmărire mediană de 2 luni (8,1% dintre pacienții care au luat dronedaronă vs. 3,8% dintre cei care au primit placebo; hazard ratio = 2,13, P = 0,03). Mortalitatea excesivă a fost atribuită în primul rând unei agravări a insuficienței cardiace. Deși donedarona este aprobată pentru terapia fibrilației atriale, este contraindicată la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa IV sau la cei cu insuficiență cardiacă de clasa II-III cu decompensare recentă.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei. Deși inhibitorii ECA și agenții de blocare a receptorilor de angiotensină (BRA) nu sunt considerați o terapie specifică pentru fibrilația atrială, datele au sugerat că aceștia pot fi eficienți pentru prevenirea fibrilației atriale recidivante sau de debut. Mecanismele propuse includ

efectele directe ale blocării angiotensinei asupra proprietăților structurale și electrice ale atriilor (reducerea întinderii atriale, prevenirea fibrozei atriale, prevenirea remodelării electrice și efecte antiaritmice directe) și efecte indirecte prin controlul îmbunătățit al insuficienței cardiace și hipertensiunii arteriale, care sunt factori de risc cunoscuți pentru fibrilația atrială. Rolul potențial al acestor agenți în fibrilația atrială a fost sugerat de o meta-analiză care a implicat mai mult de 56.000 de pacienți înrolați în studii de insuficiență cardiacă, status post infarct miocardic și hipertensiune arterială și în studii postcardioversiune. În general, inhibitorii ECA și agenții ARB au redus riscul relativ de fibrilație atrială cu 28% (P = 0,0002).40

Ablația cu radiofrecvență

Există un interes din ce în ce mai mare pentru utilizarea ablației cu radiofrecvență pentru a produce izolarea venelor pulmonare în tratamentul fibrilației atriale. Cu toate acestea, rolul acestei tehnici în prevenirea fibrilației atriale la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă subiacentă și insuficiență cardiacă este incert, deoarece datele sunt limitate. Într-un studiu mic, rezultatele ablației cu fibrilație atrială la 58 de pacienți cu insuficiență cardiacă (clasele NYHA II până la IV) și FEVS mai mică de 40% au fost comparate cu cele la 58 de pacienți de control fără insuficiență cardiacă.41 O a doua ablație a fost necesară la 50% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă. La sfârșitul unui an, 78% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă și 84% dintre martori au rămas în ritm sinusal, deși mai mulți pacienți au mai necesitat medicamente antiaritmice. Pacienții cu insuficiență cardiacă au prezentat o creștere semnificativă a duratei efortului (de la 11 la 14 minute, P < 0,001), FEVS a crescut cu o medie de 21% și scurtarea fracționată a ventriculului stâng a crescut cu 11%. Deși aceste date sunt încurajatoare, există o serie de limitări importante, inclusiv numărul mic de pacienți foarte selecționați, absența unui grup de control de pacienți care nu au fost supuși ablației și includerea multor pacienți care probabil au avut o cardiomiopatie mediată de tahicardie mai degrabă decât o boală miocardică structurală preexistentă, așa cum indică faptul că FEVS a revenit la normal la 72% din pacienți.

Într-un alt studiu, aceiași investigatori au repartizat aleatoriu 81 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa II sau III și FEVS de 40% sau mai mică pentru a fi supuși izolării venelor pulmonare sau ablației nodale atrioventriculare și stimulare biventriculară.42 După o perioadă de urmărire de 6 luni, 88% dintre cei care au suferit ablație au fost lipsiți de fibrilație atrială și fibrilație atrială repetată70% luând în continuare medicamente antiaritmice). Rezultatele pentru obiectivul principal compozit (test de mers pe jos de 6 minute, fracția de ejecție și scorul de calitate a vieții) au favorizat ablația.

Cu toate acestea, rolul pe termen lung al ablației la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă subiacentă - care au adesea insuficiență cardiacă progresivă, dilatare semnificativă a atriului stâng și fibroză - este încă incert.

Ablația cu radiofrecvență a fost utilizată și la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.43 Cu toate acestea, rata de recurență este de până la 48% și adesea sunt necesare ablații repetate. În plus, mulți pacienți necesită încă terapie cu medicamente antiaritmice. Prin urmare, rolul său în prevenirea fibrilației atriale în cardiomiopatia hipertrofică este, de asemenea, incert.

Medicamente utilizate pentru controlul ratei

O strategie de control al ratei necesită blocarea ganglionilor atrioventriculari. Controlul ratei trebuie evaluat nu numai în repaus, ci și în timpul efortului. Deși nu există linii directoare cu privire la controlul adecvat al frecvenței cardiace, țintele de frecvență cardiacă pentru pacienții din brațul de control al frecvenței din studiul AFFIRM sunt probabil rezonabile și includ 44 de frecvență cardiacă în repaus de 80 bătăi/min sau mai puțin, frecvența cardiacă medie Holter pe 24 de ore de 100 bătăi/min și vârsta maximă estimată

de 100 bătăi/min, nu mai mare decât vârsta estimată. și ritmul cardiac de 110 bătăi/min sau mai puțin în 6 minute de mers pe jos. Controlul frecvenței poate fi, de asemenea, evaluat cu teste electrocardiografice de efort submaximal sau maximal. Controlul este considerat adecvat atunci când ritmul cardiac de vârf este de 100% sau mai puțin din maximul prezis. O componentă esențială a controlului ratei în timp este absența simptomelor în timpul activităților normale sau exercițiilor fizice.

0-Blocante (vezi capitolul 46). P-blocantele orale au un rol limitat în controlul ritmului (prevenirea fibrilației atriale) la pacienții cu insuficiență cardiacă, deși pot fi eficienți atunci când fibrilația atrială este precipitată de o activare simpatică marcată: de exemplu, în timpul efortului sau cu hipertiroidism.45 Cu toate acestea, sunt utilizate mai pe scară largă ca terapie primară pentru controlul frecvenței în fibrilația atrială permanentă. P-blocantele scad ritmul cardiac în repaus, dar, mai important, scad răspunsul ritmului cardiac la efort. P-blocantele au avantajul suplimentar de a îmbunătăți supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, aceste medicamente trebuie utilizate cu prudență, deoarece pot exacerba insuficiența cardiacă, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă decompensată.

Deși majoritatea p-blocantelor par să aibă o eficacitate similară, metoprololul sau carvedilolul sunt adesea preferate, în mare parte pentru că s-a demonstrat că reduc mortalitatea în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă și sunt terapii aprobate pentru controlul ratei. Bisoprololul, deși eficient în insuficiența cardiacă, nu este aprobat pentru controlul frecvenței.

Digoxină. Digoxina este un agent eficient în blocarea ganglionilor atrioventricular, rezultatul creșterii tonusului vagal. Este, în general, mai puțin eficient pentru controlul ratei decât sunt p-blocantele sau blocantele canalelor de calciu, în special în timpul efortului, când tonusul vagal este scăzut și tonusul simpatic este ridicat, eliminând orice creștere a tonusului vagal. Totuși, la pacienții cu fibrilație atrială care au insuficiență cardiacă cauzată de disfuncția sistolice, îmbunătățirea contractilității și reducerea tonusului simpatic, pe lângă creșterea tonusului vagal, pot avea ca rezultat o reducere semnificativă a frecvenței ventriculare. Deși terapia cu p-blocante la acești pacienți a fost considerată preferabilă, digoxina poate fi utilă la pacienții care nu realizează un control adecvat al frecvenței cardiace doar cu p-blocante, la pacienții care nu pot tolera adăugarea sau dozele crescute de p-blocante din cauza insuficienței cardiace acute decompensate sau la pacienții cărora li s-ar adăuga digoxină pentru a îmbunătăți simptomele insuficienței cardiace care sunt independente de fibrilația atrială. La pacienții cu debut acut al fibrilației atriale care este rezultatul insuficienței cardiace decompensate, digoxina și îmbunătățirea funcției ventriculare stângi și a hemodinamicii pot duce la conversia fibrilației atriale în ritm sinusal.

Blocante ale canalelor de calciu. Blocanții canalelor de calciu nondihidropiridine verapamil și diltiazem sunt utili în blocarea directă a nodului atrioventricular și încetinirea ratei ventriculare în fibrilația atrială. Verapamilul este mai eficient decât

diltiazem. Cu toate acestea, ambii acești agenți au efecte inotrope negative și, prin urmare, nu sunt adesea prescriși la pacienții cu insuficiență cardiacă din cauza riscului de exacerbare a insuficienței cardiace; dacă sunt necesare, trebuie utilizate cu prudență.

Amiodarona. Deși amiodarona este de obicei utilizată pentru a menține ritmul sinusal, acest agent poate încetini și ritmul ventricular la pacienții care rămân în fibrilație atrială sau la care fibrilația atrială reapare; acesta este rezultatul activității sale de blocare a canalelor p și de calciu.

Terapie nonfarmacologică pentru controlul ratei

Ablația prin radiofrecvență a ganglionului atrioventricular este o abordare alternativă atunci când controlul frecvenței nu se realizează cu terapia farmacologică sau când medicamentele blocante nodale atrioventriculare sunt slab tolerate. Deoarece ablația ganglionilor atrioventriculari produce un bloc cardiac complet, este de obicei necesar un stimulator cardiac permanent. Cu toate acestea, stimularea ventriculului drept poate provoca asincronie interventriculară și intraventriculară, simulând efectul blocului de ramură stângă.46 Ventriculul drept se contractă înaintea ventriculului stâng, iar septul se contractă înaintea peretelui lateral al ventriculului stâng. Astfel, stimularea ventriculară poate afecta funcția sistolică a ventriculului stâng, poate reduce starea funcțională și poate crește mortalitatea. Acest lucru este de o importanță deosebită pentru pacienții cu disfuncție ventriculară stângă subiacentă și insuficiență cardiacă, care pot prezenta cel mai mare risc de deteriorare clinică cu stimularea ventriculului drept. La astfel de pacienți, stimularea biventriculară, numită și „terapie de resincronizare cardiacă” (CRT), poate fi o abordare preferată. Acest lucru a fost studiat în Evaluarea Post AV [atrioventriculară] Nodal Ablation Evaluation (PAVE), în care 184 de pacienți cu fibrilație atrială cronică și insuficiență cardiacă au suferit ablație a nodului atrioventricular și au fost repartizați aleatoriu pentru a primi stimularea ventriculară dreaptă standard sau CRT47. consumul de oxigen cu exerciții fizice și durata exercițiului decât a fost stimularea ventriculară dreaptă standard. CRT a dus la păstrarea funcției sistolice inițiale, în timp ce FEVS a scăzut de la 45% la 41% la pacienții tratați cu stimulare ventriculară dreaptă. Beneficiile CRT au fost mai proeminente la pacienții cu o FEVS de 45% sau mai mică sau cu insuficiență cardiacă de clasă II sau III NYHA decât la pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa I NYHA mai mare sau LVEF. Pe baza acestor observații, CRT a fost aprobat la pacienții care au suferit ablație ganglionară atrioventriculară și au insuficiență cardiacă de clasa II sau III NYHA.

Controlul ratei versus controlul ritmului

Pentru managementul fibrilației atriale, o strategie de control al frecvenței cu anticoagulare a fost comparată cu cea a controlului ritmului cu un medicament antiaritmic. Cel mai mare studiu, AFFIRM, a înrolat 4060 de pacienți; 26% aveau funcția ventriculară stângă deprimată, iar 23% aveau antecedente de insuficiență cardiacă.44 În general, ratele de apariție a obiectivului primar (mortalitatea globală) și a obiectivului secundar compus (moarte, accident vascular cerebral invalidant, encefalopatie anoxică invalidantă, sângerare

majoră și stop cardiac) au fost aceleași cu cele două strategii. O analiză a subgrupului de pacienți cu insuficiență cardiacă sau cu o FEVS mai mică de 50% nu a evidențiat, de asemenea, nicio diferență de rezultat între cele două strategii.

În studiul privind fibrilația atrială și insuficiența cardiacă congestivă (AF- CHF), controlul frecvenței versus ritmul a fost evaluat la 1376 de pacienți cu fibrilație atrială care fie aveau o FEVS de 35% sau mai mică și simptome de insuficiență cardiacă (clasele NYHA II până la IV) sau fuseseră spitalizați anterior pentru insuficiență cardiacă sau după o perioadă de urmărire a FEVS de 2-485% sau mai mică. nu a fost nicio diferență în apariția obiectivului primar al mortalității cardiovasculare totale (27% dintre pacienții care au primit controlul ritmului, în comparație cu 25% dintre cei care au primit controlul ratei; P = 0,59) (Figura 53-3). Aparițiile obiectivelor secundare, inclusiv mortalitatea totală (3% vs. 4%), agravarea insuficienței cardiace (28% vs. 31%) și accidentul vascular cerebral (3% vs. 4%), au fost similare între cele două grupuri, la fel ca și apariția obiectivului compozit de deces cardiovascular, agravare a insuficienței cardiace și accident vascular cerebral (43% vs. 45-4%) (Figura 453-4). Pe parcursul studiului, 21% dintre pacienți au trecut de la controlul ritmului la controlul ritmului, în primul rând din cauza incapacității de a menține ritmul sinusal, iar 10% au trecut de la controlul ritmului la controlul ritmului, în primul rând din cauza agravării insuficienței cardiace. La 1 an, mai mulți pacienți care au primit controlul ritmului (46%) fuseseră internați decât cei care au primit controlul ritmului (39%; P = 0,06); spitalizarea a fost în principal pentru fibrilație atrială (14% vs. 9%) și bradiaritmii (6% vs. 3%).

Recomandări

Rezultatele studiilor AFFIRM și AF-CHF nu justifică o strategie de control al ritmului pentru managementul fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă pentru a îmbunătăți supraviețuirea.44-48.

Deși aceste studii nu au evidențiat nicio diferență în ceea ce privește agravarea simptomelor insuficienței cardiace atunci când o strategie de control al frecvenței a fost comparată cu o strategie de control al ritmului, au existat unii pacienți cu insuficiență cardiacă la care fibrilația atrială provoacă o agravare a simptomelor sau la care simptomele insuficienței cardiace nu au putut fi controlate medical. După cum sa indicat, 10% dintre pacienții din studiul AF-CHF au trecut de la controlul frecvenței la controlul ritmului din cauza agravării insuficienței cardiace. În plus, pacienții cu disfuncție diastolică nu au fost incluși în acest studiu, iar menținerea ritmului sinusal poate avea o importanță mai mare la acești pacienți. Prin urmare, deși controlul ritmului cu anticoagulare este o abordare acceptabilă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială la care simptomele insuficienței cardiace sunt stabile și controlate, controlul ritmului poate fi necesar pentru pacienții la care simptomele insuficienței cardiace se agravează sau continuă în ciuda controlului

adecvat al frecvenței. Acest lucru poate fi mai frecvent cazul la pacienții cu insuficiență cardiacă diastolică sau disfuncție sistolică foarte severă.

Controlul ritmului

O strategie de control al ritmului presupune doi pași. Primul este conversia fibrilației atriale în ritm sinusal, iar al doilea este prevenirea recurenței fibrilației atriale. Conversia fibrilației atriale în ritm sinusal nu se realizează frecvent cu medicamente antiaritmice la pacienții cu insuficiență cardiacă; ca urmare, cardioversia electrică este adesea necesară. Orientările Colegiului American de Cardiologie (ACC), Asociația Americană a Inimii (AHA) și Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) recomandă amiodarona și dofetilida ca medicamente de elecție pentru menținerea ritmului sinusal la pacienții cu fibrilație atrială; cu toate acestea, aceste medicamente pot crește probabilitatea conversiei spontane la ritm sinusal, în comparație cu placebo.48a

Amiodarona și dofetilida sunt recomandate ca agenți eficienți și siguri pentru prevenirea fibrilației atriale odată ce ritmul sinusal a fost restabilit. Deși nici amiodarona, nici dofetilida nu s-a dovedit a reduce mortalitatea în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă, acestea nu cresc mortalitatea și sunt sigure; torsada vârfurilor este rar întâlnită la terapia cu amiodarona, iar incidența acesteia a fost de 3,3% cu dofetilidă, așa cum a raportat studiul DIAMOND-CHF.49 Cu toate acestea, amiodarona este asociată cu un risc de bradicardie simptomatică care poate necesita întreruperea tratamentului.

de digoxină sau p-blocante sau implantarea unui stimulator cardiac permanent. Cu toate acestea, amiodarona este preferată atunci când prevenirea fibrilației atriale este indicată la pacienții cu insuficiență cardiacă; dofetilida este un agent alternativ. Sotalolul poate fi utilizat, dar cu prudență și reevaluare atentă a pacientului.

Deși izolarea venei pulmonare cu ablație cu radiofrecvență a fost raportată a fi o terapie eficientă pentru prevenirea fibrilației atriale intermitente, este mai puțin eficientă la pacienții cu fibrilație atrială permanentă, iar rolul său la pacienții cu insuficiență cardiacă, disfuncție ventriculară stângă și mărire marcată a atriului stâng este incert, deoarece doar câteva studii mici au fost efectuate și nu există același grup de urmărire. Pacienții cu insuficiență cardiacă au adesea fibrilație atrială permanentă, precum și dilatare semnificativă a atriului stâng, fibroză și remodelare electrică și mecanică; prin urmare, rolul acestei proceduri nu este bine stabilit.

Controlul ratei

Atunci când fibrilația atrială trebuie menținută ca ritm de bază, anticoagularea și controlul frecvenței sunt esențiale, ca la pacienții fără insuficiență cardiacă; cu toate acestea, anticoagularea este subutilizată la această populație. De exemplu, într-un studiu pe 2093 de pacienți cu vârsta de 65 de ani sau peste cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială, doar 20% au primit terapie cu un anticoagulant oral.50

La pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă decompensată, digoxina este adesea medicamentul inițial utilizat pentru controlul ratei, deoarece activitatea sa inotropă pozitivă poate, de asemenea, ameliora simptomele insuficienței cardiace. La unii pacienți, digoxina poate duce la conversia fibrilației atriale în ritm sinusal. Cu toate acestea, digoxina este adesea ineficientă atunci când este utilizată singură, în special la pacienții cu insuficiență cardiacă la care activitatea simpatică este crescută. Astfel, terapia combinată cu un p-blocant (odată ce este atinsă compensarea) sau, mai puțin preferabil, un blocant al canalelor de calciu este adesea necesară. La pacienții cu fibrilație atrială și insuficiență cardiacă compensată, p-blocantele sunt adesea terapia inițială pentru controlul frecvenței și se adaugă digoxină sau un blocant al canalelor de calciu dacă controlul frecvenței cardiace nu este adecvat doar cu un p-blocant. Dacă medicamentele sunt ineficiente sau slab tolerate, se poate folosi o strategie de ablație și stimulare.

ARITMIILE VENTRICULARE

Peste 80% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cauzată de disfuncție sistolică prezintă aritmii ventriculare frecvente și complexe, după cum se documentează în monitorizarea Holter, și aproape 50%

demonstrează curse de tahicardie ventriculară nesusținută (NSVT). Frecvența aritmiei pare să fie legată de severitatea, dar nu și de tipul bolii cardiace subiacente. Poate fi corelat cu dimensiunea cavității ventriculare.

Aritmia ventriculară, inclusiv complexele ventriculare premature (PVC) și NSVT, este de asemenea frecventă la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Într-un studiu comunitar pe 178 de pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică care au fost supuși monitorizării Holter ambulatorie, PVC-urile au fost prezente în 88%, cuplele au fost prezente în 42% și NSVT a fost prezentă în 31%.51 Prezența NSVT a fost asociată cu grade mai mari de hipertrofie ventriculară stângă și simptome de clasa funcțională III sau IV NYHA.

Aritmiile ventriculare pot fi asimptomatice sau însoțite de simptome precum palpitații, amețeli, presincopă sau sincopă și o agravare a insuficienței cardiace. O preocupare deosebită este asocierea aritmiei ventriculare cu tahicardia ventriculară susținută și fibrilația ventriculară, mecanismele uzuale pentru moartea subită cardiacă (SCD).

Cauzele aritmiilor ventriculare în insuficiența cardiacă

Factori multipli sunt responsabili pentru frecvența aritmiilor ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă și cardiomiopatie.

Boala structurală de bază

Hipertrofia miocardică extinsă, afectarea și fibroza sau pierderea cuplării celulă-celulă la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă oferă condițiile adecvate pentru anizotropie și reintrare, mecanism considerat a fi responsabil pentru majoritatea aritmiilor ventriculare.

Alte mecanisme ale inimii în deficiență joacă un rol, inclusiv remodelarea canalelor ionice, proteinele de manipulare a calciului și proteinele legate de joncțiunea decalată.52 La pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică, un factor suplimentar este tulburarea miocitelor.

Un mecanism focal, care rezultă probabil dintr-un focar ectopic sau dintr-o activitate declanșată care decurge fie din postdepolarizări precoce, fie întârziate, poate contribui, de asemenea, la aritmia ventriculară la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică.

Repolarizarea miocardică este alterată în insuficiența cardiacă, independent de cauza cardiomiopatiei. Acesta este în primul rând rezultatul unor anomalii ale curentului de potasiu tranzitoriu, independent de calciu, și curentului de potasiu al redresorului spre interior. Dezvoltarea eterogenității spațiale în repolarizare se manifestă pe ECG de suprafață, care poate prezenta o dispersie QT crescută sau fluctuație bătăi la bătăi în intervalul QT. Anomaliile repolarizării pot fi asociate cu un potențial de tahicardie ventriculară polimorfă și fibrilație ventriculară.

Factori mecanici

Factorii mecanici ai aritmiilor ventriculare, care pot modifica proprietățile electrofiziologice ale țesutului miocardic în insuficiența cardiacă, includ creșterea tensiunii de perete și dilatarea ventriculului stâng; aceasta a fost numită „feedback electromecanic".53-54 Într-un model animal de cardiomiopatie dilatată, refractaritatea și durata potențialului de acțiune au fost prelungite semnificativ fără modificarea timpilor de conducere. Încărcarea suplimentară a volumului a dus la o prelungire suplimentară a acestor parametri.

Deoarece regiunile inimii au funcții mecanice diferite, feedback-ul electromecanic poate duce la o creștere a dispersiei duratei potențialului de acțiune și la recuperarea membranei. În plus, feedback-ul electromecanic scade în magnitudine pe măsură ce ritmul cardiac la starea de echilibru crește. Acest lucru poate avea implicații în stabilirea unor PVC frecvente, deoarece apariția unor intervale scurte și lungi de la bătaie la bătaie poate spori dispersia recuperării.

Dilatarea ventriculului stâng și creșterea dimensiunii ventriculului stâng pot crește incidența aritmiilor. De exemplu, în studiul SOLVD pe 311 pacienți, a existat o corelație directă între volumul telediastolic al ventriculului stâng și prevalența aritmiei ventriculare (Figura 53-5).54

Factori neurohormonali

Insuficiența cardiacă are ca rezultat activarea sistemului nervos simpatic și a sistemului renină-angiotensină. Markerii pentru activarea simpatică și retragerea tonusului parasimpatic includ creșterea frecvenței cardiace, variabilitatea redusă a frecvenței cardiace și sensibilitatea baroreceptorului scăzut. Un studiu a demonstrat că scăderea sensibilității baroreceptorilor a fost asociată cu prezența NSVT (odds ratio = 3,8); în prezența unei presiuni mari capilare pulmonare (un indice indirect al întinderii ventriculare stângi sau al stresului peretelui), cota cotelor pentru NSVT a crescut la 6,5,55 Această

observație sugerează un efect sinergic al dezechilibrului sistemului autonom și al întinderii ventriculare stângi în predispunerea la aritmia ventriculară.

Activarea neuroumorală poate promova aritmogeneza printr-o varietate de mecanisme:

Catecolaminele au efecte directe asupra proprietăților electrofiziologice ale miocardului, sporind astfel aritmogenitatea; acestea includ creșterea automatității și a activității declanșate și o alterare a conducerii și refractarității, care pot promova reintrarea.

Angiotensina II poate promova indirect aritmia prin pierderea de potasiu și magneziu în urină. De asemenea, poate potența efectele sistemului nervos simpatic prin acțiuni centrale sau periferice. Mai mult, poate promova remodelarea ventriculară stângă și fibroza, care sporesc potențialul de aritmie.

Sistemele simpatic și renină-angiotensină pot fi aritmogene deoarece vasoconstricția asociată modifică condițiile de încărcare, afectând stresul peretelui și factorii mecanici.

FIGURA 53-5 Incidența bătăilor premature ventriculare (VPB) și a tahicardiei ventriculare nesusținute (NSVT) la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă crește pe măsură ce ventriculul stâng (și astfel volumul diastolic) devine mai mare. (Din Koilpillai C, Quinones MA, Greenberg B, et al. Relația dintre dimensiunea și funcția ventriculară cu starea insuficienței cardiace și ventriculară

disritmie la pacienții cu disfuncție severă a ventriculului stâng. Am J Cardiol 1996;77:606.)

Cardiomiopatia dilatată idiopatică poate fi asociată cu distribuția neomogenă a fibrelor simpatice, iar regiunile cu necroză și cicatrici dense prezintă denervare miocardică. Aceasta, la rândul său, poate duce la hipersensibilitate la denervare, cu sensibilitate crescută la catecolaminele circulante. În schimb, alte regiuni ale miocardului pot prezenta o creștere a inervației simpatice, posibil ca rezultat al încolțirii nervoase legate de leziuni.56

Autoanticorpi împotriva receptorilor [31-adrenergici pot fi detectați la până la 50% dintre pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Un subgrup de astfel de autoanticorpi exercită activitate simpatomimetică, parțial ca urmare a creșterii producției de adenozin monofosfat ciclic. Acești autoanticorpi pot fi strâns asociați cu aritmii ventriculare grave; într-un studiu, ei au fost predictori independenți ai SCD.57

Anomalii electrolitice

Pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă adesea anomalii electrolitice, în special hipokaliemie și hipomagnezemie induse de diuretice, care pot fi direct aritmogene și asociate cu o incidență mai mare a SCD. În plus, stimularea receptorilor |32 prin circulația adrenalinei poate scădea temporar concentrația de potasiu în plasmă prin îmbunătățirea pătrunderii potasiului în celule.

Hipokaliemia și posibil hipomagnezemia pot fi direct aritmogene, contribuind la repolarizarea anormală și potențarea efectelor aritmogene ale catecolaminelor, digitalicelor sau agenților antiaritmici.

Ischemie

Ischemia silentioasa sau evidenta poate duce la alterarea proprietatilor electrofiziologice miocardice, inclusiv modificari regionale ale conducerii si refractarii si automatism sporit. Hipokaliemia, nivelurile crescute de catecolamine, digitalice și agenții antiaritmici pot intensifica și mai mult aceste modificări. Rolul ischemiei, cauzată de un eveniment coronarian acut, în provocarea MSC a fost sugerat de un studiu de autopsie pe 171 de pacienți cu insuficiență cardiacă.58 La pacienții cu boală coronariană semnificativă a fost găsit un tromb coronarian acut la 54% care au murit subit și la 32% care au murit din cauza insuficienței miocardice, deși nu fusese diagnosticat clinic înainte de moarte un eveniment coronarian acut. În schimb, un tromb coronarian acut a fost mai puțin frecvent la cei fără boală coronariană, prezent la 5% dintre cei care au murit subit și prezent la 10% dintre cei care au murit din cauza insuficienței cardiace.

Droguri

Unele dintre medicamentele utilizate pentru tratarea insuficienței cardiace pot precipita direct sau indirect aritmia.

Inhibitori de fosfodiesteraza. Inhibitorii de fosfodiesteraza sunt agenți inotropi pozitivi care sunt disponibili numai pentru utilizare intravenoasă. Aceste medicamente cresc concentrația intracelulară de calciu, ceea ce poate crește nivelurile de adenozin monofosfat ciclic și poate precipita postdepolarizările, ducând la declanșarea activității. De asemenea, pot exacerba aritmiile ventriculare prin inducerea ischemiei. Mai multe studii au arătat că un astfel de agent, milrinona, a crescut frecvența tuturor formelor de aritmie spontană. Într-un studiu de supraviețuire pe termen lung (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation [PROMISE]), milrinona a fost asociată cu un exces de 20% în mortalitate în comparație cu placebo.59

Medicamente simpatomimetice. Studiile cu agenți simpatomimetici dobutamina, pirbuterol, salbutamol și xamoterol au demonstrat o frecvență crescută a aritmiilor ventriculare, rate crescute de mortalitate sau ambele. Utilizarea medicamentelor simpatomimetice este, de asemenea, asociată cu o incidență crescută a spitalizării pentru aritmie, în special fibrilație atrială, tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară.

Digoxină. Au existat date contradictorii despre efectele digoxinei asupra frecvenței și semnificației clinice a aritmiilor în insuficiența cardiacă. Studii relativ mari și bine controlate au arătat că digoxina nu a afectat semnificativ frecvența aritmiilor ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă.60 În schimb, mai multe, dar nu toate, studiile retrospective la pacienții cu insuficiență cardiacă după un infarct miocardic acut au evidențiat o mortalitate excesivă în rândul pacienților care prezentau aritmii ventriculare complexe care au fost tratați cu investigația digitală DIG61 eficacitatea digoxinei în insuficiența cardiacă la aproximativ 6800 de pacienți; digoxina a fost asociată cu o creștere a mortalității cardiace care nu este legată de insuficiența cardiacă congestivă, care a inclus o tendință de creștere a mortalității prin aritmie. astfel, nu a existat niciun efect asupra supraviețuirii globale a pacientului.

Mortalitatea prin moarte subită cardiacă în insuficiență cardiacă

Rata mortalității prin insuficiență cardiacă este mare. În Framingham Heart Study, ratele mortalității pe 4 ani au fost de 62% în rândul bărbaților și 42% în rândul femeilor.62 Rata mortalității este legată de severitatea insuficienței cardiace; în studiul Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS), de exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA au avut o rată a mortalității pe 1 an de 52% (Figura 53-6).63

Aproximativ 50% până la 60% dintre decesele cauzate de insuficiență cardiacă sunt cauzate de SCD sau SCD neașteptate în timpul episoadelor de agravare clinică a insuficienței cardiace și sunt cel mai adesea atribuite unei tahiaritmii ventriculare, adesea tahicardiei ventriculare care degenerează în fibrilație ventriculară. Bradiaritmiile sunt mai puțin frecvente și sunt responsabile de MSC în 5% până la 33% din cazuri; este mai frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă mai avansată (clasa III sau IV NYHA).64 Cu toate acestea, diferența dintre o cauză de deces aritmică de una nearitmică este adesea dificilă. O problemă cu atribuirea morții aritmiei este lipsa de relație între SCD aparentă și severitatea insuficienței cardiace. În ciuda unei frecvențe crescute

FIGURA 53-6 Rata de supraviețuire variază semnificativ în funcție de clasa funcțională New York Heart Association (NYHA), de la 81% la 4 ani la pacienții asimptomatici (clasa I NYHA) până la 36% la 1 an la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa IV NYHA. (Date de la investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra mortalității și dezvoltării insuficienței cardiace la pacienții asimptomatici cu fracție de ejecție ventriculară stângă redusă. N Engl J Med 1 992;327:685; Date de la investigatorii SOLVD: Efectul enalaprilului asupra supraviețuirii la pacienții cu insuficiență cardiacă redusă a ventriculului stâng. 1991; 325:293 și Date de la CONSENSUS Trial Study Group: Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă.

a aritmiilor ventriculare cu agravarea insuficienței cardiace și disfuncție ventriculară stângă, procentul de SCD scade. De exemplu, într-un studiu, ratele mortalității pe 1 an au fost de 29% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă de clasa III și 53% dintre cei cu insuficiență cardiacă de clasa IV; cu toate acestea, SCD a fost responsabil pentru 61%, respectiv 21% din decese.65

Evaluarea riscului pentru moartea subită cardiacă

la Pacienții cu insuficiență cardiacă

Au fost utilizate o serie de metode invazive și neinvazive pentru a identifica pacientul cu insuficiență cardiacă care prezintă risc de MSC. Din păcate, nici un singur factor nu este foarte predictiv pentru o aritmie fatală. Mai mult, acuratețea acestor metode poate fi legată de cauza cardiomiopatiei (ischemică versus nonischemică).

Fracția de ejecție a ventriculului stâng

Cardiomiopatia dilatativă se caracterizează printr-o reducere variabilă a FEVS, a cărei evaluare este probabil testul funcției cardiace cel mai frecvent efectuat la pacienții cu insuficiență cardiacă. Nu există o relație previzibilă între simptome sau toleranța la efort și FEVS. Cu toate acestea, supraviețuirea este în general redusă la pacienții cu FEVS mai scăzută.66 De exemplu, în studiile SOLVD și registrul de 1172 de pacienți cu o ecocardiogramă obținută la momentul inițial și la 1 an, FEVS mai mică de 35% a fost asociată cu o creștere a mortalității de toate cauzele (raportul de risc = 1,8) (Figura 53-7 a fost asociată cu o reducere în deviația standard cu o reducere în deviația standard). creșteri ale mortalității de toate cauzele (raportul de risc = 1,62) și ale spitalizării cardiovasculare (raportul de risc = 1,59). În Marburg Cardiomyopathy Study, riscul de aritmie a fost evaluat prospectiv la 343 de pacienți cu cardiomiopatie dilatată idiopatică, care au fost monitorizați timp de 52 de luni.67 Conform unei analize multivariate, FEVS a fost singurul predictor semnificativ al riscului de aritmie la pacienții cu ritm sinusal (raportul de risc = 10% scădere a FE; .0001). La pacienții cu fibrilație atrială, FEVS și absența terapiei cu p-blocante au fost singurii predictori semnificativi de risc. Un alt studiu pe 554 de pacienți a evidențiat prin analiză multivariată că numai clasele NYHA III și IV și FEVS mai mici de 67 decât 30% au fost asociate cu un risc mai mare de moarte subită cardiacă.

FIGURA 53-7 În Studiile de disfuncție ventriculară stângă (SOLVD) și registrul SOLVD de 1172 de pacienți, o fracție de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) mai mică de 35% a fost asociată cu rate crescute ale mortalității de toate cauzele (raportul de risc = 1,8, în comparație cu FEVS ~ 35,012 P = 35,012%). (De la Quinones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, et al. Predictorii ecocardiografici ai rezultatului clinic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă înscriși în registrul și studiile SOLVD: semnificația hipertrofiei ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol 2000;35:1237.)

Aritmie ventriculară

PVC și NSVT sunt observate la 80% până la 90% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă cauzată de cardiomiopatie. Există încă controverse cu privire la semnificația prognostică a aritmiilor ventriculare asimptomatice, în special NSVT, la pacienții cu insuficiență cardiacă. Este posibil ca semnificația prognostică a PVC-urilor și NSVT să varieze în funcție de cauza cardiomiopatiei. La pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă cauzată de cardiomiopatie ischemică, NSVT și PVC sunt asociate cu un risc crescut de MSC. Legătura dintre NSVT și SCD este cea mai convingătoare după infarctul miocardic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă; acești pacienți au cea mai mare incidență a MSC în primul an după un infarct miocardic acut.

În schimb, aceste aritmii nu par predictive de SCD în cardiomiopatia nonischemică, deși datele sunt contradictorii. De exemplu, Marburg Cardiomyopathy Study a arătat că prezența NSVT la monitorizarea Holter a fost asociată cu o tendință nesemnificativă către un risc mai mare de aritmie (raportul de risc = 1,7; P = 0,11).67 Cu toate acestea, acest studiu a arătat că durata curselor NSVT, dar nu și rata, era predictivă pentru rezultat. Incidența evenimentelor aritmice majore la pacienții fără NSVT, la cei cu NSVT de 5 până la 9 bătăi și la cei cu NSVT de peste 10 bătăi au fost de 2%, 5% și, respectiv, 10% pe an. În schimb, un alt studiu pe 355 de pacienți cu cardiomiopatie dilatată a demonstrat că NSVT evidentă la monitorizarea ambulatorie a fost un predictor independent al mortalității (raportul de risc = 1,63; P = 0,02).68 Alte constatări ale monitorizării ambulatorie care au fost predictive ale riscului au inclus frecvența cardiacă medie și intervalul frecvenței cardiace. O meta-analiză a 11 studii de prognostic care au implicat mai mult de 100 de pacienți per studiu a relevat faptul că NSVT a contribuit semnificativ la predicția MSC la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă, iar această contribuție a fost independentă de FEVS (Figura 53-8).

NSVT este predictivă pentru MSC la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică.70 Într-un studiu pe 531 de pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică, 19,6% au prezentat NSVT.70 Prezența NSVT a fost asociată cu un risc crescut de moarte subită cardiacă, în special la pacienții mai tineri. Odds ratio de SCD pentru pacienții cu vârsta de 30 de ani sau mai tineri cu NSVT a fost de 4,35, în comparație cu 2,16 la cei peste 30 de ani. Nu a existat nicio relație între durata, frecvența și rata episoadelor de NSVT și prognostic la orice vârstă.

Utilizarea fracției de ejecție a ventriculului stâng și a tahicardiei ventriculare nesusținute ca predictori ai supraviețuirii

Utilizarea doar a unui predictor univariat, cum ar fi FEVS sau NSVT pentru a estima supraviețuirea la pacientul individual nu dă o precizie predictivă ridicată. Este posibil ca predicția riscului să poată fi îmbunătățită atunci când descoperirea NSVT la monitorizarea ambulatorie este combinată cu măsuri ale funcției ventriculare stângi (Figura 53-9). Această problemă a fost abordată într-un studiu pe 202 pacienți cu cardiomiopatie idiopatică și fără antecedente de tahicardie ventriculară susținută, care au fost supuși monitorizării ambulatorie, ecocardiografie și electrocardiografie cu medie a semnalului și au fost monitorizați timp de 32 de luni. evenimente aritmice. Combinația dintre un diametru end-

diastolic al ventriculului stâng de 70 mm sau mai mult și NSVT a fost asociată cu un risc de 14,3 ori, iar combinația de NSVT și FEVS de 30% sau mai puțin a crescut riscul de 14,6 ori; sensibilitatea, specificitatea și valorile predictive pozitive și negative au fost de 59%, 84%, 40% și, respectiv, 92%.

FIGURA 53-9 Prezența atât a tahicardiei ventriculare nesusținute (NSVT) pe un monitor ambulator, cât și a unei fracțiuni de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută este asociată cu mortalitatea aritmică după infarctul miocardic acut. Rata mortalității este cea mai mare în rândul pacienților atât cu NSVT, cât și cu o FEVS scăzută. (De la Multicenter Postinfarction Research Group: Risk stratification and survival after myocardial infarct. N Engl J Med 1983;309:331.)

Testare electrofiziologică

O serie de investigatori au evaluat rolul studiului electrofiziologic în selectarea pacienților cu insuficiență cardiacă și aritmii ventriculare care prezintă un risc crescut de MSC și care ar putea beneficia de terapie profilactică.72 În general, majoritatea nu au găsit că studiul electrofiziologic este util pentru identificarea pacienților cu risc, în special cei cu cardiomiopatie nonischemică. Cu toate acestea, studiile sunt viciate în diferite moduri, inclusiv designul studiului retrospectiv, terapia farmacologică nerandomizată și definiția inconsecventă a tahicardiei ventriculare induse; aceste defecte fac imposibile concluziile semnificative.

Un studiu, Multicenter Unsustained Tachycardia Trial (MUSTT) - care a implicat 704 de pacienți cu boală coronariană și cu sau fără infarct miocardic la distanță, NSVT asimptomatic, FEVS de 40% sau mai puțin - a demonstrat că rata de inductibilitate a fost mai mare la pacienții cu antecedente de miocardie și cu un număr în creștere de boală coronariană și cu un număr în creștere progresiv de infarcte coronariene și la bărbați. de defecte fixe de taliu; această rată a fost mai mică la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală bypass anterioară și au avut boală cardiacă noncoronariană.72 Deși aceste asocieri au fost semnificative statistic, acuratețea în discriminarea pacienților cu și fără tahicardie ventriculară monomorfă susținută inductibilă a fost doar modestă.

În concluzie, nicio dată nu sugerează încă că studiul electrofiziologic poate identifica pacienții cu cardiomiopatie nonischemică, insuficiență cardiacă și aritmie ventriculară care prezintă risc de MSC. Rezultatele MUSTT sugerează că studiul electrofiziologic poate avea un rol în stratificarea riscului la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, în special cei cu un infarct miocardic anterior și disfuncție ventriculară stângă.

Studiul electrofiziologic poate avea un rol în stabilirea aritmiei ca cauză a sincopei sau a palpitațiilor inexplicabile la pacienții cu cardiomiopatie, în stabilirea tahicardiei

ventriculare ca mecanism al unei tahicardii complexe larg sau în localizarea locului de origine a tahicardiei ventriculare înainte de ablația cu radiofrecvență.

Electrocardiografie medie a semnalului

S-a sugerat că electrocardiografia cu media semnalului este o metodă neinvazivă utilă pentru selectarea pacienților cu insuficiență cardiacă, cardiomiopatie și aritmii ventriculare care prezintă un risc ridicat de MSC. La pacienții cu boală cardiacă ischemică, se crede că potențialele tardive ale SAECG reprezintă zone de conducere subendocardică întârziată sau lentă. SAECG este un predictor al SCD și al tahicardiei ventriculare susținute la pacienții după infarct miocardic, independent de funcția ventriculului stâng, activitatea ectopică ventriculară și anomaliile hemodinamice tranzitorii. SAECG a fost de asemenea evaluat la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică; rolul său predictiv în acest cadru este mai puţin sigur.73

Un grup de lucru al ACC a concluzionat că SAECG poate fi valoros în îngrijirea clinică a pacienților cu cardiomiopatie dilatativă, dar a sugerat că sunt necesare dovezi suplimentare de susținere înainte ca electrocardiografia cu medie de semnal să poată fi recomandată la acești pacienți.

Dispersia QT

Dispersia QT sau JT, măsurată ca variabilitate între derivații a intervalelor QT sau JT pe ECG de suprafață, este o măsură indirectă a neomogenității repolarizării miocardice. A fost asociat cu un risc crescut pentru un eveniment aritmic și MSC la pacienții cu infarct miocardic recent și cu sindromul QT lung congenital. Deși dispersia QT este crescută la pacienții cu insuficiență cardiacă cauzată de cardiomiopatie dilatativă idiopatică care au avut un eveniment aritmic, rolul acesteia în prezicerea riscului de MSC la acești pacienți este incert deoarece rezultatele studiilor sunt contradictorii.74

Variabilitatea ritmului cardiac

Măsurătorile variabilității frecvenței cardiace oferă o metodă simplă pentru evaluarea stării sistemului nervos parasimpatic și simpatic și pentru prezicerea evenimentelor cardiovasculare, în special moartea cardiacă și tahiaritmiile ventriculare susținute la pacienții cu boală coronariană. Deși datele anterioare au sugerat că variabilitatea frecvenței cardiace poate avea valoare predictivă în cardiomiopatia dilatată și insuficiența cardiacă75, mai multe studii mai recente nu au demonstrat că această tehnică este valoroasă.76 Cu toate acestea, Evaluarea Defibrilatoarelor în Tratamentul Non-Ischemic Cardiomyopathy Evaluation (DEFINIT) a 274 de pacienți cu o insuficiență cardiacă non-ischemică au arătat că pacienții au identificat o variabilitate cardiomiopatie scăzută la o frecvență cardiacă non-ischemică. prognostic excelent (0% la 3 ani, în comparație cu 7% până la 10% când variabilitatea ritmului cardiac a fost absentă).77

Alternative de repolarizare (undă T).

Repolarizarea, sau unda T, alternans este o variabilitate în timpul sau structura repolarizării care apare în bătăi alternative pe ECG de suprafață; Unda T alternans este asociată cu eterogenitatea repolarizării. Cu toate acestea, alternanțele undei T de o magnitudine suficientă pentru a fi detectate vizual sunt mai puțin frecvente. Filtrarea și analiza computerizate permit detectarea alternanțelor undei T la nivelul microvolților. O astfel de detecție este atât sensibilă, cât și specifică pentru prezicerea aritmiilor ventriculare la diferite grupuri de pacienți.78

Rolul undei T alternans pentru prezicerea riscului de MSC la pacienții cu insuficiență cardiacă este incert. Mai multe studii au arătat că este predictiv pentru riscul aritmic la pacienții cu insuficiență cardiacă cauzată de cardiomiopatie ischemică sau nonischemică. Un studiu a arătat că la 2 ani, hazardul raportului pentru MSC sau o aritmie ventriculară susținută nefatală a fost de 6,5 la pacienții cu undă T alternantă anormală, în comparație cu pacienții cu undă T alternans normale. profilaxia cu un cardioverterdefibrilator implantabil (ICD).80 S-a mai raportat că utilitatea sa prognostică este independentă de durata QRS. Poate fi mai bună decât durata QRS la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. De exemplu, într-un studiu modelat pe Multicenter Automatic Defibrilator Implantation Trial (MADIT) II, 177 de pacienți au fost monitorizați timp de 20 de luni; hazardul pentru mortalitatea la 2 ani a fost de 4,8 pentru pacienții cu undă T alternantă anormală și 1,5 pentru cei cu o lățime QRS mai mare de 120 msec.81 Rata de mortalitate actuarială a fost de 3,8% pentru o constatare normală a undei T alternans și 12% pentru un complex QRS îngust.

În schimb, datele mai recente din studiul Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) au arătat că, printre 490 de pacienți monitorizați pentru o medie de 30 de luni, nu a existat nicio diferență în ratele evenimentelor (SCD, fibrilație ventriculară sau tahicardie sau descărcare adecvată a ICD) între cei cu sau fără unda T alternantă sugerează că rezultatele studiului alternan nu sunt utile. pentru selectarea pacienților cu insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară stângă ca candidați pentru un ICD.

Terapie farmacologică profilactică pentru a preveni moartea subită cardiacă

Rolul terapiei farmacologice profilactice de a preveni MSC și de a prelungi viața la pacienții cu risc crescut care au cardiomiopatie, insuficiență cardiacă și aritmie ventriculară asimptomatică este incert și variază în funcție de tipul de agent.

Efectul terapiilor pentru insuficiență cardiacă asupra aritmiei

Mai multe medicamente care sunt utilizate pentru a trata insuficiența cardiacă pot afecta incidența aritmiilor și pot reduce incidența SCD.

0-blocante. P-blocantele reduc incidența MSC în perioada imediat postinfarct, iar acest beneficiu este cel mai marcat la pacienții cu insuficiență cardiacă. O serie de studii au arătat că p-blocantele îmbunătățesc semnificativ supraviețuirea la pacienții cu insuficiență cardiacă. Acest efect benefic rezultă în parte dintr-o reducere a aritmiilor ventriculare și a SCD. În studiul de intervenție randomizat cu Metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF) de 3991 de pacienți cu

insuficiență cardiacă de clasa II până la IV și FEVS de 40% sau mai mică, au existat semnificativ mai puține evenimente SCD în rândul pacienților tratați cu metoprolol (3,9%) decât în rândul celor tratați cu placebo (6,6%); cu toate acestea, odată cu creșterea severității insuficienței cardiace, proporția de MSC a scăzut, în timp ce decesele datorate insuficienței cardiace a crescut.83 În Studiul BIsoprolol pentru insuficiență cardiacă (CIBIS)-II, beneficiul de supraviețuire cu bisoprolol s-a reflectat în primul rând printr-o reducere a MSC (3,6% față de 6,3%, cu doar puține tendințe pentru insuficiența cardiacă4, cu tendințe nesemnificative48). În studiul Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS), pacienții cărora li sa administrat carvedilol au prezentat o reducere semnificativă a incidenței tahicardiei ventriculare și a SCD.85

Mecanismul precis al protecției p-blocantelor este neclar, dar efectul antisimpatic este aproape sigur important:

P-blocantele blochează efectul catecolaminelor circulante, care sunt crescute la pacienții cu cardiomiopatie și au efecte dăunătoare directe asupra miocardului ventricular.

Expunerea pe termen lung la catecolamine determină o reducere a densității și a răspunsului la agoniști p-adrenergici ca urmare a desensibilizării receptorului p. P-blocantele au ca rezultat reglarea în sus a receptorilor p.

Vasoconstricția indusă de norepinefrină crește postîncărcarea, o modificare care favorizează rata de progresie a disfuncției cardiace.

P-blocantele au un efect benefic asupra remodelării ventriculului stâng și pot scădea volumul final sistolic și telediastolic al ventriculului stâng.

Disfuncția diastolică este una dintre constatările prognostice adverse la pacienții cu insuficiență cardiacă. P-blocantele pot îmbunătăți funcția diastolică în asociere cu o reducere a presiunii end-diastolice din ventricul stâng.

În timpul dezvoltării insuficienței cardiace, activarea adrenergică contribuie la creșterea expresiei miocardice a citokinelor inflamatorii; P-blocarea poate reduce expresia genelor miocardice și producția de proteine a unora dintre aceste citokine, atenuând astfel dilatarea ventriculului stâng și disfuncția sistolică.

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei. Efectul inhibitorilor ECA și al BRA asupra aritmiilor ventriculare la pacienții cu insuficiență cardiacă rămâne controversat. Deși acești agenți reduc mortalitatea, unele studii, cum ar fi CONSENSUS, SOLVD și Survival And Ventricular Enlargement (SAVE), au arătat că beneficiul de supraviețuire a rezultat în principal din progresia încetinită a insuficienței cardiace, cu o reducere mică sau deloc a SCD. Eficacitatea (AIRE), a arătat o reducere semnificativă a SCD.87

O meta-analiză a studiilor care au implicat 15.104 pacienți în decurs de 14 zile de la un infarct miocardic acut a arătat că terapia cu inhibitori ai ECA a redus modest, dar semnificativ, riscul de MSC (odds ratio = 0,80; beneficiu absolut ~ 1,4%).88

ARB-urile par a fi la fel de benefice ca și inhibitorii ECA, sau poate puțin mai puțin, la pacienții cu insuficiență cardiacă, deși datele sunt limitate.

Spironolactona. S-a raportat că spironolactona, un antagonist al aldosteronului, reduce frecvența PVC-urilor și NSVT.89 Efectul benefic al acestui medicament a fost observat în studiul Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată; spironolactona a redus semnificativ mortalitatea globală (35% față de 46% pentru placebo), inclusiv o reducere cu 29% a morții subite cardiace (P = 0,02).90 Beneficiul spironolactonei a fost evident la 3 luni și a persistat pe durata de 2 ani a studiului. O reducere a SCD a fost raportată, de asemenea, în Studiul de eficacitate și supraviețuire a insuficienței cardiace post-infarctul miocardic Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarct (EPHESUS) (risc relativ = 0,79; P = 0,03).91 Beneficiul acestor agenți poate apărea dintr-o reducere a efectului aldosteronului asupra inimii sau menținerea unei concentrații mai mari de potasiu seric.

Statine. Deși efectul benefic al statinelor la pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă este incert, datele sugerează că acestea pot îmbunătăți supraviețuirea. Efectul acestor agenți asupra MSC la pacienții cu cardiomiopatie neischemică a fost sugerat de studiul DEFINITE.92 Pacienții tratați cu o statină au avut rate semnificativ mai mici de moarte subită cardiacă aritmică (0,9%) și mortalitate totală (4,5%) decât cei netratați cu o statină (5,2% și respectiv 18,4%). Date similare au fost raportate de la pacienții înscriși în studiul MADIT II.93 Ratele cumulate de descărcare a ICD pentru tahicardie ventriculară și fibrilație ventriculară sau moarte cardiacă au fost semnificativ reduse la pacienții care au luat statine timp de 90% sau mai mult, în comparație cu cei care au luat statine mai rar. Rapoartele de risc pentru utilizarea statinei față de nicio utilizare de statine au fost 0,65 pentru tahicardia ventriculară și fibrilația ventriculară și 0,72 pentru moartea cardiacă.

Terapie farmacologică cu agenți antiaritmici

Studiile asupra medicamentelor antiaritmice au arătat că majoritatea acestor agenți, atunci când sunt administrați profilactic, nu prezintă niciun beneficiu pentru prevenirea MSC la pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă. De exemplu, în studiul ALIVE, în care azimilida a fost evaluată la 3717 pacienți cu cardiomiopatie ischemică, dintre care majoritatea prezentau insuficiență cardiacă simptomatică94, azimilida nu a avut niciun efect asupra mortalității în comparație cu placebo. Dofetilida profilactică în studiul DIAMOND-CHF pe 1518 pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică nu a avut niciun efect asupra mortalității (41% față de 42% cu placebo).37

Pe lângă lipsa de eficacitate, există și alte probleme legate de utilizarea acestor agenți la pacienții cu insuficiență cardiacă, ceea ce limitează utilizarea lor profilactică:

Medicamentele antiaritmice sunt mai puțin eficiente la pacienții cu FEVS deprimată.95 În plus, studiile pe termen lung de supraviețuire la pacienții tratați cu medicamente antiaritmice identificate ca fiind eficiente pentru suprimarea aritmiei au arătat că insuficiența cardiacă și FEVS deprimată sunt predictori majori ai rezultatului advers.95

Activitatea farmacocinetică a medicamentelor antiaritmice este modificată semnificativ și imprevizibil în prezența insuficienței cardiace. Volumul de distribuție este scăzut, ceea ce afectează doza administrată și nivelul sanguin atins; metabolismul hepatic al acestor agenți și excreția renală a medicamentului sau a metaboliților sunt afectate; iar timpul pentru atingerea unei stări de echilibru este prelungit, ceea ce poate duce la o creștere prematură a dozei de medicament și, prin urmare, poate duce la niveluri excesive de medicament și la toxicitate.

Majoritatea medicamentelor antiaritmice au unele efecte inotrope negative și, la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă, pot precipita insuficiența cardiacă.96

Agravarea aritmiei sau proaritmiei este o complicație a fiecăruia dintre medicamentele antiaritmice.34 Deși acest efect advers grav este imprevizibil și poate apărea la orice pacient, este mult mai frecvent la pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă clinică.

Terapie farmacologică cu Amiodarona. Amiodarona poate reduce incidența aritmiilor ventriculare, dar datele din două dintre cele mai mari studii — Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA) și CHF-STAT — au fost contradictorii în ceea ce privește efectul său asupra supraviețuirii pacienților.97-98.

GESICA. Studiul GESICA a înrolat 516 pacienți cu insuficiență cardiacă avansată (clasele NYHA II până la IV și FEVS < 35%), care a rezultat în principal din cardiomiopatie nonischemică și NSVT. Pacienții, care au primit monitorizare Holter de 24 de ore, au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie placebo, fie amiodarona.97 După o perioadă de urmărire de 2 ani, s-a observat o reducere cu 28% a mortalității totale la amiodarona, cu tendințe favorabile observate pentru decesele clasificate ca fiind cauzate de insuficiență cardiacă sau aritmie. Efectul benefic al amiodaronei a fost observat în primul rând la pacienții cu o frecvență cardiacă inițială de 90 sau mai multe bătăi pe minut. Dintre acești pacienți, rata mortalității la 2 ani a fost mai mică cu tratamentul cu amiodaronă (38,4%) decât cu placebo (62,4%); au existat, de asemenea, reduceri ale SCD (19,7% vs. 10,7%, respectiv) și ale decesului prin insuficiență cardiacă progresivă (25,8% față de 18,0%, respectiv). Cu cât ritmul cardiac de bază a fost mai mare peste bătăi pe minut, cu atât mai mare a fost reducerea mortalității cu tratamentul cu amiodaronă. În schimb, când ritmul cardiac a fost de 90 de bătăi pe minut sau mai puțin, nu a existat nicio diferență de mortalitate între amiodaronă (44,8%) și placebo (44,7%).

CHF-STAT. Studiul randomizat CHF-STAT a implicat 674 de pacienți cu insuficiență cardiacă simptomatică (clasa II până la IV), cauzată în principal de cardiomiopatie ischemică, la care mărirea cardiacă a fost demonstrată pe ecocardiogramă sau radiografie toracică, FEVS a fost mai mică de 40% și 10 sau mai multe PVC-uri pe oră au avut loc în timpul monitorizării ambulatorii sau scăderea PVC-ului a fost mai mare de 0%98. NSVST, amiodarona nu a îmbunătățit supraviețuirea globală la 2 ani (69,4% față de 70,8% pentru placebo). De asemenea, nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește mortalitatea SCD (15% față de 19% cu placebo). A existat, totuși, o reducere semnificativă de 46% a evenimentelor (evenimente cardiace sau spitalizare) în subgrupul de pacienți cu cardiomiopatie nonischemică. Amiodarona nu a afectat moartea noncardică, inclusiv subgrupul cu boală pulmonară obstructivă cronică subiacentă.

SCD-HeFT Cel mai mare studiu de evaluare a rolului amiodaronei a fost SCD-HeFT, în care 2521 de pacienți cu cardiomiopatie ischemică și neischemică au fost repartizați aleatoriu pentru a primi un ICD (doar șoc cu o singură derivație), amiodarona sau placebo. După o perioadă medie de urmărire de 45,5 luni, mortalitatea nu a fost redusă prin terapia cu amiodarona (28%) în comparație cu placebo (29%; hazard ratio = 1,06).

Meta-analiză. Într-o meta-analiză a 13 studii randomizate cu amiodarona, care au inclus 6553 de pacienți, au existat 5 studii care au implicat 1452 de pacienți cu insuficiență cardiacă. În aceste studii, amiodarona a redus mortalitatea totală și aritmia sau SCD la pacienții cu insuficiență cardiacă cu 17%, respectiv 23% (Figura 53-10).100 FEVS, clasa funcțională NYHA sau prezența aritmiilor asimptomatice la monitorizarea Holter nu au influențat eficacitatea amiodaronei.

Deși rolul amiodaronei în prevenirea SCD sau a tahicardiei ventriculare nu este sigur, deoarece cercetătorii au raportat rezultate contradictorii, medicamentul reduce semnificativ rata tahicardiei ventriculare, făcând-o adesea stabil hemodinamic și îmbunătățind potențialul de supraviețuire.

FIGURA 53-10 Meta-analiză a studiilor randomizate care au implicat 6553 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă sau infarct miocardic recent. O meta-analiză a studiilor randomizate cu amiodarona care au implicat 6553 de pacienți a indicat că au existat 1452 de pacienți cu insuficiență cardiacă tratați cu acest medicament. Amiodarona a redus mortalitatea totală și aritmia sau MSC la acest grup de pacienți cu insuficiență cardiacă cu 17%, respectiv 23%. Nu a existat nicio diferență în ceea ce privește efectul tratamentului între studiile postinfarct și insuficiența cardiacă congestivă. (De la Amiodarone Trials Meta-analysis Investigators: Effect of profilactic amiodarone on mortality after acut MI and in congestive heart failure: meta-analiză a datelor individuale de la 6500 de pacienți în studii randomizate. Lancet 1997;350:1417.)

Terapie farmacologică cu dronedarona. Dronedarona este un medicament antiaritmic care are proprietăți electrofiziologice similare cu cele ale amiodaronei. Cu toate acestea, nu conține iod și nu provoacă efecte secundare legate de iod. Într-un studiu, 627 de pacienți cu insuficiență cardiacă și disfuncție ventriculară stângă severă au fost repartizați aleatoriu pentru a primi dronedaronă sau placebo.39 Studiul a fost oprit după o perioadă mediană de urmărire de 2 luni deoarece mortalitatea a crescut în rândul primitorilor de dronedaronă (8,1% vs. 3,8% pentru placebo; hazard ratio = 2,13 P); Creșterea mortalității a rezultat în principal din agravarea insuficienței cardiace.

Utilizarea profilactică a unui cardiodefibrilator implantabil (Prevenție primară) (vezi capitolul 47) Rolul ICD ca terapie profilactică la pacienții cu insuficiență cardiacă și cardiomiopatie, care prezintă un risc ridicat de MSC, a fost evaluat într-un număr de studii. Aceste studii au demonstrat că ICD, în comparație cu terapia medicamentoasă antiaritmică, reduce semnificativ mortalitatea la pacienții cu risc crescut cu cardiomiopatie ischemică și nonischemică.

Studii în cardiomiopatie ischemică

ICD-urile au fost evaluate în mai multe studii de cardiomiopatie ischemică:

MADIT I a înrolat 196 de pacienți asimptomatici cu un infarct miocardic anterior, o FEVS mai mică de 35%, dovezi de NSVT la monitorizare, un SAECG pozitiv și tahicardie ventriculară monomorfă susținută inductibilă care nu a răspuns la procainamidă intravenoasă. Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi un ICD sau terapie convențională.101 Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 27 de luni, au existat 15 decese în rândul pacienților cu ICD (11 din cauze cardiace) și 39 de decese în rândul celor care au primit terapia convențională (27 din cauze cardiace; pentru mortalitatea globală, hazard ratio = 0,46; P).

În MADIT II, 1232 de pacienți cu infarct miocardic și o FEVS de 30% sau mai mică au fost desemnați aleatoriu pentru a primi un ICD sau terapie convențională; prezența NSVT nu a fost un criteriu de intrare, iar studiul electrofiziologic nu a fost efectuat.102 Pe parcursul unei perioade medii de urmărire de 20 de luni, ratele mortalității au fost semnificativ mai mici în rândul pacienților care au primit un ICD (14,2%) decât în rândul celor care au primit terapia convențională (19,8%). Raportul de risc pentru riscul de deces din orice cauză la beneficiarii ICD, în comparație cu primitorii de terapie convențională, a fost de 0,69 (P = 0,016). Efectul ICD asupra supraviețuirii a fost similar în analizele de subgrup stratificate în funcție de vârstă, sex, FEVS, clasa NYHA și intervalul QRS. Cu toate acestea, a existat o rată mai mare de spitalizare pentru insuficiență cardiacă în rândul beneficiarilor ICD (20%) decât în rândul beneficiarilor de terapie convențională (15%).

MUSTT a înrolat 704 pacienți cu boală coronariană cronică, o FEVS de 40% sau mai mică și NSVT.103 Deși studiul nu a fost conceput pentru a evalua rolul unui ICD la acești pacienți, a

evidențiat că riscul de stop cardiac sau deces din cauza aritmiei la pacienții care au primit tratament cu un ICD a fost semnificativ mai mic decât cel în rândul pacienților fără ICD = <4; .001).

Spre deosebire de MUSTT și MADIT, care au înrolat pacienți la câțiva ani după infarctul miocardic, Defibrilator in Acute Myocardial Infarction Trial (DIN-AMIT) a fost o evaluare a rolului unui ICD profilactic la 574 de pacienți care au suferit un infarct miocardic în ultimele 6 până la 40 de zile sau 30% EFmean, 30% sau 3% mai mic și a avut fie o variabilitate redusă a frecvenței cardiace, fie o frecvență cardiacă crescută în repaus (>80 bătăi/min).104 Riscul de MSC după infarctul miocardic este cel mai mare în această perioadă de timp. După o perioadă de urmărire de 30 de luni, nu a fost găsită nicio diferență în mortalitatea de orice cauză între primitorii ICD (18,7%) și martori (17,0%; P = 0,66). Cu toate acestea, decesele din cauza aritmiei au fost mai frecvente în rândul controalelor (hazard ratio = 0,42; P = .009), în timp ce decesele din cauze nearitmice au fost mai frecvente în rândul primitorilor ICD (hazard ratio = 1,75; P = .02).

Pe baza rezultatelor acestor studii, un ICD este terapia recomandată pentru prevenția primară a MSC la pacienții care au avut un infarct miocardic anterior cu cel puțin 40 de zile în urmă, au o FEVS de 30% sau mai mică, au insuficiență cardiacă de clasa funcțională II sau III NYHA, primesc terapie medicală optimă cronică și au o așteptare rezonabilă de supraviețuire de un an.

Studii în cardiomiopatie nonischemică

Două studii mici asupra pacienților cu cardiomiopatie non-ischemică — Cardiomyopathy Trial (CAT) și Amiodarona versus Defibrilator Implantabil la Pacienții cu Cardiomiopatie Nonischemică și Tahicardie Ventriculară Asimptomatică Nesusținută (AMIOVIRT) — nu au evidențiat că o terapie profilactică sau o îmbunătățire a terapiei de supraviețuire în comparație cu ICD convențională cu ICD. Cu toate acestea, aceste studii au fost limitate de un număr mic de pacienți.

Studiul DEFINITE a înrolat 458 de pacienți cu o cardiomiopatie dilatată nonischemică, o FEVS de 35% sau mai mică și PVC sau TNSV; acești pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru a primi un ICD sau terapie medicală standard.105 La 2 ani, a existat o tendință puternică spre o reducere a obiectivului primar al mortalității de toate cauzele cu un ICD (7,9%), în comparație cu terapia medicală în monoterapie (14,1%). În rândul beneficiarilor ICD au avut loc semnificativ mai puține decese cardiace, deși numerele au fost foarte mici (3 față de 14).

Cel mai mare studiu profilactic ICD a fost SCD-HeFT, în care 2521 de pacienți cu o FEVS de 35% sau mai mică (mediană, 25%) și insuficiență cardiacă clasa II sau III NYHA au fost repartizați aleatoriu pentru a primi un ICD, amiodarona sau placebo; 48% au avut o cardiomiopatie neischemică.106 La o evaluare mediană de urmărire de 46 de luni, terapia cu ICD a redus semnificativ mortalitatea globală în comparație cu placebo (22% față de 29%). Terapia cu ICD a fost asociată cu o scădere cu 23% a riscului de deces (raportul de

risc = 0,77; P = 0,007) și o scădere absolută a mortalității cu 7,2% puncte (Figura 53-11). Rata mortalității în rândul primitorilor de amiodaronă (28%) a fost aproape aceeași cu cea a primitorilor placebo (29%; hazard ratio = 1,06; P = 0,53). În analiza subgrupurilor prespecificate, beneficiul terapiei cu ICD a fost demonstrat în rândul pacienților cu cardiomiopatie ischemică sau neischemică (Figura 53-12). Într-o analiză post-hoc, beneficiul unui ICD a fost observat la pacienții cu o FEVS de 30% sau mai mică, dar nu și la cei cu o FEVS mai mare de 30%.

Într-o meta-analiză a 1854 de pacienți cu cardiomiopatie nonischemică, utilizarea unui ICD a fost examinată pentru prevenția primară.107 A existat o reducere semnificativă a mortalității de toate cauzele cu ICD în comparație cu terapia medicală (risc relativ = 0,69). Conform ratei medii a mortalității în grupul de control (7% pe an), reducerea riscului absolut a fost de 2% pe an.

Pe baza rezultatelor acestor studii, ICD este terapia recomandată pentru prevenirea primară a MSC la pacienții cu cardiomiopatie dilatată nonischemică care au o FEVS de 30% sau mai mică, au insuficiență cardiacă de clasa II sau III NYHA și au o așteptare rezonabilă de supraviețuire cu o stare funcțională bună pentru mai mult de 1 an. Centrul pentru Servicii Medicare din Statele Unite a aprobat acoperirea pentru utilizarea ICD pentru prevenirea primară cu un criteriu suplimentar: numai dacă cardiomiopatia dilatativă nonischemică este prezentă de mai mult de 9 luni.

Identificarea pacientului cu risc ridicat care este cel mai probabil să beneficieze de un defibrilator-cardioverter implantabil profilactic

ICD-ul este costisitor, iar implantarea lui prezintă un anumit risc. O serie de cercetători au evaluat rentabilitatea acestui dispozitiv. De exemplu, o analiză a datelor de la SCD-HeFT a arătat că dispozitivul a fost atractiv din punct de vedere economic la pacienții cu FEVS de 35% sau mai mică și insuficiență cardiacă clasa II NYHA, atâta timp cât beneficiile observate au persistat timp de 8 ani. 235.000 USD pe an de viață salvată; totuși, s-a estimat că această valoare va fi substanțial mai mică pentru pacienții care au supraviețuit mai mult timp.109 Astfel, amploarea beneficiului depinde de riscul inițial pentru MSC.

Folosind doar FEVS, cercetătorii au identificat un număr foarte mare de pacienți care sunt candidați pentru ICD. Cu toate acestea, a devenit evident că majoritatea acestor pacienți nu prezintă o tahiaritmie ventriculară și, prin urmare, nu beneficiază de acest dispozitiv. Prin urmare, o provocare importantă este identificarea pacientului individual care nu a suferit încă o aritmie ventriculară susținută, dar care prezintă un risc ridicat pentru un astfel de eveniment și, prin urmare, este probabil să beneficieze de un ICD. Din păcate, cele mai multe dintre metodele de stratificare a riscului, discutate anterior, au o utilitate limitată.67 Deși alternanțele undei T pot fi de o oarecare importanță, utilitatea sa în identificarea pacienților cu risc scăzut și ridicat este încă incertă. Nu a fost evaluat atât la pacienții cu ICD, cât și la cei fără ICD, ceea ce este deosebit de important deoarece evaluarea riscului pentru o aritmie ventriculară care pune viața în pericol nu este întotdeauna corelată cu eficacitatea ICD.

Astfel, numărul de pacienți care primesc un ICD este mult mai mare decât numărul care experimentează o descărcare adecvată a ICD și beneficiază efectiv de acest dispozitiv (adică, numărul de tratat pentru a salva o viață este foarte mare). Deoarece reducerea riscului absolut este de 2% pe an, ar trebui implantate 100 de dispozitive pentru a salva 2 vieți pe an. De aceea, dependența numai de FEVS este inadecvată pentru identificarea pacientului care va beneficia de un ICD, deoarece acest parametru nu este specific pentru predicția modului de deces și deoarece riscul de MSC la pacienții cu FEVS de 30% sau mai mică nu este uniform. Mai mult, unii pacienți cu FEVS mai mare de 30% prezintă un risc crescut de MSC.

Mai mulți cercetători au evaluat o serie de variabile clinice pentru a identifica pacienții cu risc scăzut, care nu sunt susceptibili de a beneficia de ICD:

În studiul MUSTT, cercetătorii au evaluat 25 de variabile la 674 de pacienți care nu aveau aritmie inductibilă sau care aveau aritmie inductibilă care nu a fost tratată.110 Într-o analiză multivariată, variabilele au descoperit că au

Cel mai mare impact prognostic a inclus clasa funcțională NYHA, antecedente de insuficiență cardiacă clinică, TNSN fără legătură cu intervenția chirurgicală de bypass coronarian, FEVS, vârsta, anomalii de conducere ventriculară stângă, tahicardie ventriculară susținută inductibilă, starea de spitalizare și fibrilație atrială. Conform acestor date, pacienții cu o FEVS de 30% sau mai mică, dar fără alți factori de risc, au avut un risc de deces la 2 ani din cauza aritmiei de mai puțin de 5%.

Studiul Triggers of Ventricular Arhythmias (TOVA) pe 1140 de pacienți a arătat că, pe lângă FEVS, insuficiența cardiacă de clasă III clinică NYHA a fost un factor de risc independent pentru apariția unei aritmii ventriculare care a determinat o descărcare ICD.111

În MADIT II, care a înrolat 1232 de pacienți, anchetatorii au folosit un scor de risc clinic care a inclus clasa funcțională NYHA mai mare decât II, vârsta de peste 70 de ani, nivel de azot ureic din sânge (BUN) mai mare de 26 mg/dl, durata QRS mai mare de 0,12 secunde și fibrilație atrială. mg/dL și/sau nivelul creatininei serice > 2,5 mg/dL) au fost excluse din această evaluare. Dintre pacienții cu un scor de risc de 0 (o treime dintre pacienți), cei care au avut un ICD și cei fără un ICD au avut rate similare de mortalitate pe 2 ani (9% și 8%). În rândul pacienților cu un scor de risc 1 sau 2, rata mortalității la 2 ani a fost semnificativ mai mică la cei cu ICD (9% și respectiv 15%) decât la cei fără ICD (22% și respectiv 32%; P = 0,002 și P < 0,001). În schimb, ratele mortalității în rândul pacienților cu un scor de risc de 3 sau mai mare (15% dintre pacienți) au fost aceleași cu sau fără ICD (29% față de 32%). De asemenea, ratele mortalității la pacienții cu risc foarte mare au fost aceleași cu și fără ICD (51% vs. 43%).

Prin urmare, la pacienții cu o cardiomiopatie ischemică, o serie de variabile clinice pot fi utilizate pentru a identifica pacienții cu o FEVS de 30% sau mai mică, care au o rată scăzută a mortalității și pentru care ICD nu prezintă niciun beneficiu. Acești parametri clinici nu sunt statici și este necesară o reevaluare continuă a pacientului. Până în prezent, nu sunt disponibile date pentru pacienții cu cardiomiopatie nonischemică.

Terapia pentru pacienții cu insuficiență cardiacă care au experimentat o tahiaritmie ventriculară susținută (prevenire secundară) (vezi capitolul 47)

Pacienții cu insuficiență cardiacă care supraviețuiesc unui episod de MSC sau care suferă de tahicardie ventriculară susținută prezintă un risc crescut de evenimente aritmice viitoare și MSC. La acești pacienți, un ICD este de obicei implantat pentru prevenirea secundară a MSC. Unii pacienți pot primi tratament cu alte terapii, cum ar fi medicamente antiaritmice, ablație cu radiofrecvență, intervenții chirurgicale și transplant cardiac. Cu toate acestea, aceste alte tratamente nu sunt la fel de eficiente ca un ICD în îmbunătățirea supraviețuirii. Din acest motiv, ele sunt utilizate fie ca adjuvant la un ICD, fie ca alternativă la pacienții care nu sunt candidați pentru terapia ICD.

Defibrilator-cardioverter implantabil

ICD reduce mortalitatea generală și mortalitatea prin MSC în comparație cu amiodarona atunci când este utilizat pentru prevenirea secundară la pacienții cu cardiomiopatie (FEVS < 35%) și insuficiență cardiacă care au prezentat o tahiaritmie ventriculară sau MSC.113 Cu toate acestea, efectul său asupra mortalității globale la pacienții cu insuficiență cardiacă severă și cu o FEVS mai mică de 20%, deoarece modul de insuficiență cardiacă este incert sau progresiv la mulți pacienți. asistolie, care nu poate fi prevenită prin ICD.

Rolul ICD în prevenirea secundară a MSC a fost evaluat în trei studii randomizate. Pe baza rezultatelor acestor studii, ghidurile ACC/AHA/ESC au recomandat ICD pentru prevenirea secundară a MSC la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică care primesc terapie medicală optimă și care au o așteptare rezonabilă de supraviețuire cu o stare funcțională bună pentru mai mult de 1 an.

Procesul AVID

Studiul Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID) a înrolat 1016 pacienți cu antecedente de tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară sau sincopă considerate a fi secundare aritmiei. Acest studiu a fost oprit deoarece ratele de supraviețuire au fost mai mari la pacienții cărora li sa administrat ICD decât la cei cărora li s-a administrat d,l sotalol sau amiodarona (89% vs. 82% la 1 an, 82% vs. 75% la 2 ani și 75% vs. 65% la 3 ani). luni cu amiodarona), diferență care a fost redusă cu 15% atunci când s-au făcut ajustări pentru insuficiența cardiacă și FEVS. Efectul major al ICD a fost, nu era de așteptat, prevenirea morții aritmice (4,7% față de 10,8% cu medicamente antiaritmice); ratele morții cardiace nonaritmice au fost echivalente, iar pacienții tratați cu medicamente au avut o incidență nesemnificativ mai mare a morții noncardiace, în principal din cauze renale și pulmonare. Supraviețuirea, atunci când a fost analizată prin FEVS, nu a fost diferită cu un ICD sau cu

medicamente antiaritmice în rândul pacienților cu FEVS de 35% sau mai mare; în schimb, în rândul pacienților cu o FEVS între 20% și 34%, rata de supraviețuire a fost semnificativ mai bună cu ICD. La pacienții cu o FEVS mai mică de 20%, supraviețuirea a avut tendința de a fi mai bună cu ICD decât cu medicamente, dar diferența nu a fost semnificativă statistic (Figura 53-13). Din păcate, nu există date despre rolul ICD în prezența sau absența insuficienței cardiace clinice.

CIDS

Studiul randomizat Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS) a înrolat 659 de pacienți cu tahicardie ventriculară, fibrilație ventriculară sau sincopă considerate a fi secundare aritmiei. După o perioadă de urmărire de 5 ani, rata totală a mortalității cu ICD nu a fost redusă semnificativ în comparație cu amiodarona (8,3% vs. 10,2% pe an; P = 0,142), și a existat o reducere nesemnificativă a decesului aritmic (3% vs. 4,5% pe an, P = 0,094 nu a existat o diferență în rezultatul prezent. Un model de risc multivariat a identificat vârsta de 70 sau mai mult, FEVS de 35% sau mai mică și clasa NYHA III sau IV ca predictori independenți de risc, pe baza acestor parametri, au fost construite cuartile de risc, care au avut doi sau mai mulți factori de risc, în comparație cu 1%, 1%; beneficiul a fost observat în rândul pacienților din celelalte trei quartile.

Proces CASH

În studiul Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH), 349 de supraviețuitori ai stopului cardiac din cauza unei tahiaritmii ventriculare documentate au fost desemnați aleatoriu să primească un ICD, metoprolol, propafenonă sau amiodarona; Ulterior, propafenona a fost eliminată din studiu din cauza unei rate mai mari a mortalității cu acest medicament, conform unei analize intermediare de 2 ani.116 După o perioadă medie de urmărire de 57 de luni, a existat o reducere nesemnificativă de 23% a mortalității totale cu ICD în comparație cu amiodarona (36,4%) sau metoprolol (44,90%; beneficiul ICD a fost mai evident în primii 5 ani după evenimentul index. Obiectivul secundar al SCD a fost, de asemenea, redus de ICD (13%) în comparație cu terapia medicamentoasă (33%; P = 0,005). Cu toate acestea, când amiodarona și metoprololul au fost luate în considerare separat, nu a existat nicio diferență între cele trei grupuri.

Meta-analiză a studiilor de prevenire secundară

O meta-analiză a celor trei studii majore cu ICD (AVID, CIDS și CASH) a evidențiat o reducere semnificativă de 28% a mortalității cu un ICD în comparație cu amiodarona, care a fost atribuită în întregime unei reduceri de 50% a SCD.113 Pe o perioadă de 6 ani, supraviețuirea a fost prelungită cu 4,4 luni cu un ICD. Beneficiul mortalității a fost observat numai la pacienții cu o FEVS de 35% sau mai mică113 (Figura 53-14).

Rezultat pe termen lung

În ciuda utilizării ICD, rata mortalității în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă rămâne ridicată ca urmare a decesului care nu poate fi prevenit prin ICD, inclusiv insuficiența cardiacă progresivă,

Vârstă

<60 ani •-

eu

60-60 de ani ♦

eu

>70 de ani „•

FEVS

>30 ani 1 •

eu

<35 ani

Cauza aritmiei

eu

CAD *

eu

Altele f '

eu

Ritmul I

ventricular wj

fibrilatie

eu-.

ventriculară

tahicardie I

În general •

1 1 1 f—i 1 1 r

0,0 0,4 0,8 1,0 1,4

Raportul de pericol

FIGURA 53-13 Analiza subgrupului a 1013 supraviețuitori ai morții cardiace subite sau ai tahicardiei ventriculare semnificative hemodinamic care au fost înrolați în studiul Antiaritmic versus defibrilatoare implantabile (AVID). Ratele de risc pentru deces din orice cauză cu defibrilatorul cardioverter implantabil, în comparație cu amiodarona, nu au fost semnificativ diferite pentru niciunul dintre subgrupurile prespecificate. (Din Antiarithmics Versus Implantable Defibrillators [AVID] Investigators: A comparison of antiarithmic-drog therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from nearfatal ventricular rhythmias. N EnglJ Med 1997;337:1576.)

aritmii ventriculare refractare care pot apărea cu insuficiență cardiacă terminală, asistolă sau activitate electrică fără puls. Un predictor important al rezultatului este funcția ventriculară stângă. Acest lucru a fost ilustrat într-o analiză a 36 de variabile clinice și de tratament la 3559 de pacienți cu tahiaritmie ventriculară susținută care au fost înscriși în registrul AVID.1163 Ratele actuariale de supraviețuire la 2 și 3 ani au fost de 79% și, respectiv, 72%. Cei mai puternici factori de risc pentru prognostic au fost vârsta și severitatea bolii cardiace subiacente, reflectate de amploarea disfuncției ventriculare stângi și prezența insuficienței cardiace. Efectul hemodinamic al aritmiei nu a fost un predictor al rezultatului.

Spre deosebire de aceste constatări în SCD, există în general un rezultat bun la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică și tahicardie ventriculară monomorfă susținută clinic, la care inductibilitatea tahicardiei ventriculare este suprimată de medicamentele antiaritmice.

Terapie medicamentoasă antiaritmică

La pacienții cu insuficiență cardiacă care au prezentat o tahiaritmie ventriculară, utilizarea medicamentelor antiaritmice pentru a preveni aritmia ventriculară recurentă este în prezent limitată, deoarece niciun studiu nu a demonstrat că acești agenți sunt eficienți. Astfel, ICD-ul a devenit terapia preferată. Cu toate acestea, terapia antiaritmică are un rol important în mai multe situații:

Centrul pentru Servicii Medicare cere ca un pacient să supraviețuiască cel puțin 1 an pentru a se califica pentru terapia ICD. Prin urmare, terapia medicamentoasă antiaritmică (de obicei amiodarona) este prescrisă pacienților care nu sunt candidați pentru un ICD din cauza vârstei, prezenței

FIGURA 53-14 Meta-analiză a trei studii cu defibrilator cardiovertor implantabil (ICD): Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID), Studiu canadian asupra defibrilatorului implantabil (CIDS) și Studiu asupra stopului cardiac Hamburg (CASH). Pentru pacienții cu fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) de aproximativ 35% (B), riscul cumulat de deces a fost găsit a fi cu 28% mai mic cu defibrilatorul-cardioverter implantabil (ICD) decât cu amiodarona; acest lucru a fost atribuit în întregime unei reduceri a morții subite cardiace. În schimb, în rândul pacienților cu FEVS mai mare de 35% (A), a existat o diferență mică în supraviețuire între pacienții care au avut ICD și cei care au luat amiodaronă. (De la Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analiza studiilor de prevenire secundară a defibrilatorului cardioverter implantabil. Studii AVID, CASH și CIDS. Studiu antiaritmic vs defibrilator implantabil. Studiu asupra stopului cardiac Hamburg. Studiu canadian cu defibrilator implantabil; 1200000)

de afecțiuni comorbide (în special insuficiență renală sau cancer), sau poate insuficiență cardiacă de clasa IV, care conferă risc crescut de deces din cauza insuficienței progresive a pompei sau din cauze noncardiace.

Terapia medicamentosă este recomandată pentru suprimarea NSVT sau a fibrilației atriale care provoacă simptome sau interferează cu funcția ICD, ceea ce are ca rezultat descărcări inadecvate de ICD.

Terapia medicamentosă este recomandată pentru prevenirea descărcărilor frecvente de ICD care rezultă din tahiaritmii ventriculare susținute recurente.

Terapia medicamentosă este recomandată pentru a încetini rata unei tahiaritmii ventriculare, ceea ce o face mai bine tolerată hemodinamic sau mai susceptibilă de a termina cu stimularea antitahicardică sau un șoc de cardioversie.

Ablația cu radiofrecvență

Ablația cu cateter cu radiofrecvență a tahicardiei ventriculare poate fi o terapie eficientă la unii pacienți dacă un circuit de reintrare poate fi mapat în mod adecvat și dacă aria de conducere lentă poate fi definită și ablată. Un astfel de circuit este prezent mai frecvent la pacienții cu o cardiomiopatie ischemică și un infarct anterior; circuitul de reintrare este adesea situat în zona de frontieră a cicatricei.110b Deși nu este utilizat în mod obișnuit ca terapie primară la acești pacienți, ablația cu radiofrecvență este ocazional efectuată ca tratament adjuvant la pacienții cu ICD pentru a reduce frecvența tahiaritmiilor ventriculare care sunt asociate cu simptome sau descărcări de ICD.1100.

În schimb, pacienții cu cardiomiopatie nonischemică au boală difuză și pot exista mai multe circuite de reintrare sau chiar alte mecanisme pentru aritmie, cum ar fi automatitatea

sporită sau activitatea declanșată. Astfel, ablația are în prezent o rată de succes scăzută la astfel de pacienți.

Pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau neischemică și insuficiență cardiacă au o formă unică, deși mai puțin frecventă, de tahicardie ventriculară, numită „tahicardie ventriculară cu reintrare în ramuri”. Această aritmie este rezultatul conducerii anormale prin fascicul de His și ramura fasciculului stâng. Mulți pacienți cu această aritmie au o întârziere inițială nespecifică a conducerii sau bloc de ramură stângă, iar majoritatea au un interval His-ventricul prelungit. Presincopa și sincopa sunt simptome de prezentare frecvente. Ablația cu cateter a ramului drept, care duce la blocarea completă a ramului drept, elimină eficient și în siguranță aritmia.

Ablația cu cateter se efectuează în general în trei situații:

Ca adjuvant la un ICD la pacienții care au frecvent aritmii ventriculare susținute și terapii cu ICD.

Ca alternativă la un ICD la pacienții care nu doresc sau nu sunt candidați pentru un ICD.

Când cauza tahicardiei ventriculare este reintrarea ramurilor fasciculului.

Chirurgie

Chirurgia aritmiei este o modalitate eficientă de eliminare a circuitelor de reintrare. Cu toate acestea, preocupările privind ablația în cardiomiopatie se aplică și abordării chirurgicale din cauza cerinței de localizare a circuitului de reintrare.110d Chirurgia poate fi o abordare rezonabilă pentru pacienții cu boală coronariană, cei care au avut un infarct miocardic anterior, cei cu anevrism ventricular stâng și cei cu tahicardie ventriculară monomorfă susținută; are un rol mic, dacă este deloc, la pacienții cu cardiomiopatie difuză. Cu toate acestea, odată cu apariția ICD și ablația cu radiofrecvență, acest tip de intervenție chirurgicală este rar efectuată.

Transplantul

Transplantul cardiac poate fi o opțiune pentru pacienții cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă care au prezentat tahiaritmii ventriculare grave care pun viața în pericol. La astfel de pacienți, ICD poate fi folosit ca o punte către transplant.

Terapia cu defibrilator cardiac implantabil în cardiomiopatia hipertrofică (vezi capitolul 25)

Cea mai importantă îngrijorare la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică este SCD rezultată dintr-o tahiaritmie ventriculară. ICD-urile sunt terapia preferată pentru astfel de pacienți. Niciun studiu randomizat nu a furnizat dovezi de supraviețuire îmbunătățită cu un ICD ca terapie primară sau profilactică în cardiomiopatia hipertrofică. Cu toate acestea, sprijinul pentru utilizarea lor vine din rata cunoscută de MSC la pacienții cu risc crescut și din observațiile privind rata ridicată a descărcărilor adecvate de ICD la pacienții care au primit un dispozitiv pentru primar.

prevenirea. De exemplu, într-un studiu pe 128 de pacienți care au primit un ICD pentru prevenirea primară sau secundară, rata de activare a dispozitivului adecvat a fost de 11% pe an când a fost utilizat pentru prevenirea secundară a MSC și de 5% pe an când a fost utilizat pentru prevenirea primară.117

Pe baza datelor din mai multe studii, o declarație de consens din ACC și ESC117 a identificat câțiva factori majori de risc pentru MSC la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică: antecedente de MSC sau tahicardie ventriculară susținută, antecedente familiale de MSC prematură, sincopă inexplicabilă, hipertrofie severă a ventriculului stâng (hipertrofie severă a ventriculului stâng (grosimea maximă a peretelui), răspuns la testul de hipotensiune > mm NSVT privind monitorizarea ambulatorie. Conform ghidurilor ACC/AHA/ESC, inserarea ICD ar trebui luată în considerare pentru prevenirea primară a MSC la pacienții cu una sau mai multe dintre aceste caracteristici cu risc ridicat.

Defibrilator-cardioverter implantabil pentru sincopă inexplicabilă. Sincopa la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică și insuficiență cardiacă avansată poate rezulta din oricare dintre cauzele bine stabilite ale sincopei. Cu toate acestea, atunci când sincopa este de origine necunoscută, o tahiaritmie ventriculară sau o bradicardie rezultată dintr-o anomalie de conducere, cum ar fi blocul cardiac complet, este adesea cauza. Indiferent de cauză, sincopa la astfel de pacienți este asociată cu un risc ridicat de MSC pe 1 an, care este similar cu cel la pacienții care au prezentat o tahiaritmie ventriculară.118 Într-o serie, rata mortalității a fost de 45% la pacienții cu sincopă, în comparație cu 12% la cei fără sincopă.

Deși nu sunt disponibile date concrete, se crede că ICD este cea mai eficientă terapie la acești pacienți. Într-un studiu, investigatorii au evaluat 147 de pacienți cu cardiomiopatie nonischemică, sincopă inexplicabilă și fără antecedente de tahiaritmie ventriculară susținută sau MSC.119 Rata de supraviețuire actuarială la 2 ani a fost mai mare la cei 25 de pacienți tratați cu ICD (85%) decât la cei 122 de pacienți tratați cu terapie medicală convențională (67%); dintre cei care au primit un ICD, 40% au experimentat un șoc adecvat. Un alt studiu a mai arătat că la pacienții cu cardiomiopatie, sincopă inexplicabilă și fără anomalii electrofiziologice, terapia empirică cu ICD a îmbunătățit rezultatul pe termen lung, iar riscul raportului pentru riscul unui eveniment la primitorii ICD, în comparație cu pacienții tratați cu terapie convențională, a fost de 0,18. La 26% dintre pacienți au apărut șocurile ICD adecvate la 2 ani.

În schimb, SCD-HeFT, care a inclus 472 de pacienți cu antecedente de sincopă înainte sau după randomizare, a arătat că ICD nu a protejat împotriva SCD în comparație cu amiodarona sau placebo (raporturile de risc = 1,54, 1,33 și, respectiv, 1,39; în testul pentru diferențe, P = 0,86).120.

Orientările ACC/AHA/ESC sugerează că, conform opiniei experților, un ICD poate fi benefic și este o abordare rezonabilă a terapiei la pacienții cu cardiomiopatie și sincopă inexplicabilă.

Recomandare pentru tratamentul tahiaritmiilor ventriculare

Pacienții cu insuficiență cardiacă și aritmie ventriculară trebuie tratați agresiv cu medicamente dovedite a fi eficiente pentru terapia insuficienței cardiace, inclusiv un p-blocant, un inhibitor ECA, un ARA la pacienți selectați, o statină și un antagonist aldosteron la pacienți selectați.

Pacienți cu antecedente de tahiaritmie ventriculară (tahicardie ventriculară sau moarte subită cardiacă)

Conform ghidurilor actuale ACC/AHA/ESC, ICD este abordarea recomandată pentru prevenirea aritmiei ventriculare recurente la pacienții cu cardiomiopatie de orice origine și insuficiență cardiacă care au supraviețuit MSC cauzată de

fibrilație ventriculară sau tahicardie ventriculară sau care au 783 tahicardie ventriculară susținută. Pentru pacienții cu disfuncție ventriculară stângă foarte severă (FEVS < 20%) la care riscul de mortalitate prin insuficiență cardiacă progresivă este mare, beneficiul unui ICD este discutabil. Printre pacienții cu funcție sistolică foarte slabă, progresele în terapia insuficienței cardiace au îmbunătățit supraviețuirea, parțial ca urmare a unei rate mai scăzute a decesului CH 53 din cauze nonaritmice. Cu toate acestea, orientările ACC/AHA/ESC nu includ recomandări bazate pe LVEF. Cu toate acestea, ICD este considerată o abordare preferată la acești pacienți, cu excepția cazului în care există afecțiuni comorbide semnificative care ar afecta supraviețuirea; la astfel de pacienți, terapia antiaritmică este în general preferată. Terapia cu amiodarona poate fi, totuși, o opțiune rezonabilă pentru terapia inițială la pacienții cu tahicardie ventriculară; ICD poate fi rezervat pacienților care au tahicardie ventriculară recurentă (care este adesea mai lentă și mai bine tolerată hemodi- namic) în ciuda terapiei cu amiodarona.

Deși studiile randomizate au arătat că amiodarona și ICD au fost la fel de eficiente la pacienții cu o FEVS mai mare de 35%, utilizarea unui ICD este preferată la acești pacienți, mai ales când pacientul a prezentat SCD.

Terapia antiaritmică cu sotalol sau amiodarona este adesea folosită ca terapie adjuvantă pentru pacientul care are alte aritmii simptomatice, cum ar fi TNSV sau fibrilație atrială, sau care are episoade recurente de tahiaritmii ventriculare care au ca rezultat simptome sau descărcări frecvente de ICD. Terapia anti-aritmică este, de asemenea, recomandată pentru acei pacienți care nu sunt considerați candidați pentru un ICD. Ablația cu radiofrecvență este, de asemenea, o terapie adjuvantă pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică care au episoade frecvente de tahicardie ventriculară monomorfă susținută care are ca rezultat secreții ICD.

Terapia profilactică la pacienții cu risc ridicat cu cardiomiopatie

Conform ghidurilor actuale ACC/AHA/ESC, ICD este abordarea recomandată la pacienții care au supraviețuit infarctului miocardic cu cel puțin 40 de zile, au o FEVS de 30% sau mai mică (cardiomiopatie ischemică), au insuficiență cardiacă de clasa funcțională II sau III NYHA, primesc terapie medicală optimă cronică și au o așteptare rezonabilă de supraviețuire de 1 an.

ICD este, de asemenea, indicat la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică care au avut o FEVS de 35% sau mai mică de cel puțin 9 luni, au insuficiență cardiacă de clasa funcțională II sau III NYHA, primesc terapie medicală optimă cronică și au așteptări rezonabile de supraviețuire cu o stare funcțională bună pentru mai mult de 1 an.

Deși FEVS este în prezent singurul criteriu de utilizare profilactică a ICD în prevenirea primară a MSC la pacienții cu cardiomiopatie ischemică sau nonischemică, datele despre alți factori clinici vor ajuta la stratificarea riscului pentru a identifica pacienții cu risc ridicat care vor beneficia de implantarea ICD.

Medicamentele antiaritmice, în primul rând amiodarona sau sotalolul, sunt preferate pentru pacienții care nu sunt considerați a fi candidați pentru un ICD. Aceste medicamente sunt utile ca terapie adjuvantă pentru a trata fibrilația atrială, NSVT sau tahicardia ventriculară susținută care sunt asociate cu simptome sau care duc la descărcări de ICD. Ablația cu radiofrecvență este utilă pentru pacienții cu cardiomiopatie ischemică, care suferă de descărcări frecvente de ICD din cauza tahicardiei ventriculare susținute.

Pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică (vezi capitolul 25)

Conform ghidurilor actuale ACC/AHA/ESC, ICD este abordarea recomandată pentru prevenirea secundară la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică care supraviețuiesc unui episod de tahicardie ventriculară susținută sau SCD, care primesc terapie medicală optimă cronică și care au așteptări rezonabile de supraviețuire cu o stare funcțională bună pentru mai mult de 1 an.

784 ICD poate fi eficient ca prevenire primară a MSC la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică despre care se consideră că sunt cu risc crescut; astfel de pacienți sunt, în general, definiți ca cei care au una sau mai multe dintre caracteristicile cu risc ridicat (de exemplu, antecedente familiale de MSC prematură, sincopă inexplicabilă, hipertrofie ventriculară stângă severă cu o grosime maximă a peretelui > 30 CH 53 mm, un răspuns hipotensiv al tensiunii arteriale în timpul testului de efort sau TNS la monitorizarea ambulatorie).

De asemenea, se crede că amiodarona poate fi, de asemenea, o terapie secundară eficientă pentru pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică și antecedente de tahicardie ventriculară susținută sau fibrilație ventriculară, dacă un ICD nu este fezabil.

Pacienți cu sincopă inexplicabilă

În rândul pacienților cu cardiomiopatie și insuficiență cardiacă care suferă de sincopă de origine nedeterminată, rata mortalității, adesea rezultatul MSC, este mare; este similară cu incidența la pacienții cu aritmii ventriculare susținute. Există un consens tot mai mare că acești pacienți ar trebui să primească un ICD.

REFERINȚE

De Ferrari, GM, Klersy, C., Ferrero, P. pentru Grupul de Studiu ALPHA, et al. (2007). Fibrilația atrială la pacienții cu insuficiență cardiacă: prevalență în practica zilnică și efect asupra severității simptomelor. Date din registrul studiului ALPHA. Eur J Heart Fail, 9, 502.

Cha, YM, Redfield, MM, Shen, WK și colab. (2004). Fibrilația atrială și disfuncția ventriculară: un ciclu electromecanic vicios. Circulation, 109, 2839.

Olivotto, I., Cecchi, F., Casey, SA, et al. (2001). Impactul fibrilației atriale asupra evoluției clinice a cardiomiopatiei hipertrofice. Circulație, 104, 2517.

Benjamin, EJ, Levy, D., Vaziri, SM și colab. (1994). Factori de risc independenți pentru fibrilația atrială într-o cohortă bazată pe populație. Studiul Framingham Heart. JAMA, 271, 840.

Pozzoli, M., Cioffi, G., Traversi, E., et al. (1998). Predictori ai fibrilației atriale primare și a modificărilor clinice și hemodinamice concomitente la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: un studiu prospectiv pe 344 de pacienți cu ritm sinusal inițial. J Am Coll Cardiol, 32, 197.

Lee, DS, Gona, P., Vasan, RS, et al. (2009). Relația dintre patogeneza bolii și factorii de risc cu insuficiența cardiacă cu fracția de ejecție conservată sau redusă. Perspective de la Framingham Heart Study al National Heart, Lung and Blood Institute. Circulație, 119, 3070.

Miyasaka, Y., Barnes, ME, Gersh, BJ, et al. (2006). Incidența și riscul de mortalitate al insuficienței cardiace congestive la pacienții cu fibrilație atrială: un studiu comunitar de peste două decenii. Eur Heart J, 27, 936.

SandersMorton, RJB, Kistler, PM și colab. (2003). Inversarea disfuncției mecanice atriale după cardioversia fibrilației atriale: implicații pentru mecanismele cardiomiopatiei atriale mediate de tahicardie. Tiraj, 108, 1976.

Fujino, T., Yamashita, T., Suzuki, S., et al. (2007). Caracteristicile insuficienței cardiace congestive însoțite de fibrilație atrială cu referire specială la cardiomiopatia indusă de tahicardie. Circ J, 71, 936.

Parthenakis, FI, Patrianakos, AP, Skalidis, EI, et al. (2007). Fibrilația atrială este asociată cu o activare neuroumorală crescută și o toleranță redusă la efort la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă non-ischemică. Int J Cardiol, 118, 206.

Wijffels, MCEF, Kirchhof, CJHJ, & Dorland, R. (1995). Fibrilația atrială naște fibrilația atrială. Un studiu pe capre trează cu instrumente cronice. Tiraj, 92, 1954.

Stulak, JM, Dearani, JA, Daly, RC, et al. (2006). Disfuncţia ventriculară stângă în fibrilaţia atrială: restabilirea ritmului sinusal prin procedura Cox-maze îmbunătăţeşte semnificativ funcţia sistolică și starea funcţională. Ann Thorac Surg, 82, 494.

Falk, RH (2001). Fibrilația atrială. NEngl J Med, 344, 1067-1078.

Kay, GN, Ellenbogen, KA, Giudici, M., et al. (1998). Trialul Ablate și Pace: un studiu prospectiv al ablației cu cateter a sistemului de conducere AV și a implantării permanente a stimulatorului cardiac pentru tratamentul fibrilaţiei atriale. JInterv Card Electrophysiol, 2, 121.

Wood, MA, Brown-Mahoney, C., Kay, GN și colab. (2000). Rezultate clinice după terapia de ablație și stimulare pentru fibrilația atrială: o meta-analiză. Circulație, 101, 1138.

Parkash, R., Green, MS, Kerr, CR, și colab. (2004). Asocierea dimensiunii atriale stângi și apariția fibrilației atriale: un studiu de cohortă prospectiv de la Registrul canadian al fibrilației atriale. Am Heart J, 148, 649.

Ravelli, F., & Allessie, M. (1997). Efectele dilatației atriale asupra perioadei refractare și vulnerabilității la fibrilația atrială în inima izolată de iepure perfuzată cu Langendorff. Circulație, 96, 1686.

Bode, F., Katchman, A., Woosley, RL, et al. (2000). Gadoliniul scade vulnerabilitatea indusă de întindere la fibrilația atrială. Circulație, 101, 2200.

Losi, MA, Betocchi, S., Aversa, M., et al. (2004). Determinanţi ai dezvoltării fibrilației atriale la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Am J Cardiol, 94, 895.

Yamada, T., Fukunami, M., Shimonagata, T., et al. (2000). Predicția fibrilației atriale paroxistice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: un studiu prospectiv. J Am Coll Cardiol, 35, 405.

Dogan, A., Kahraman, H., Ozturk, M., et al. (2004). Dispersia undei P și funcția anexă atrială stângă pentru prezicerea recurenței după conversia fibrilației atriale și relația dintre dispersia undei p și funcția anexă. Ecocardiografie, 21, 523-530.

Rossi, A., Enriquez-Sarano, M., Burnett, JC, et al. (2000). Nivelurile de peptide natriuretice în fibrilația atrială. Un studiu prospectiv hormonal și ecocardiografic Doppler. J Am Coll Cardiol, 35, 1256.

The Stroke Prevention in Atrial Fibrilation Investigators (1992). Predictori ai tromboembolismului în fibrilația atrială. I. Caracteristicile clinice ale pacienţilor cu risc. Ann Intern Med, 116, 1.

Dunkman, WB, Johnson, GR, Carson, PE și colab. (1993). Incidența evenimentelor tromboembolice în insuficiența cardiacă congestivă. Grupul de Studii Cooperative V-HeFT VA. Tiraj, 87, VI-94.

Maron, BJ, Olivotto, I., Bellone, P., et al. (2007). Profilul clinic al accidentului vascular cerebral la 900 de pacienți cu cardiomiopatie hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 39, 301.

Gage, BF, Waterman, AD, Shannon, W., și colab. (2001). Validarea schemelor de clasificare clinică pentru predicția AVC: rezultate din Registrul Național al fibrilației atriale. JAMA, 285, 2864.

Singer, DE, Albers, GW, Dalen, JE, pentru Colegiul American al Medicilor Pieptului, et al. (2008). Terapia antitrombotică în fibrilația atrială: Ghidurile de practică clinică bazate pe dovezi ale Colegiului American al Medicilor în Piept (ediția a 8-a). Piept, 133(Suppl 6), 546S-592S.

Swedberg, K., Olsson, LG, Charlesworth, A., și colab. (2005). Relevanța prognostică a fibrilației atriale la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică la tratamentul de lungă durată cu beta-blocante: rezultate din COMET. Eur Heart J, 26, 1303.

Dries, DL, Exner, DV, Gersh, BJ și colab. (1998). Fibrilația atrială este asociată cu un risc crescut de mortalitate și progresie a insuficienței cardiace la pacienții cu disfuncție sistolică ventriculară stângă asimptomatică: o analiză retrospectivă a studiilor SOLVD. J Am Coll Cardiol, 32, 695.

Olsson, LG, Swedberg, K., Ducharme, A., et al. (2006). Fibrilația atrială și riscul de evenimente clinice în insuficiența cardiacă cronică cu și fără disfuncție sistolică a ventriculului stâng: rezultate din programul Candesartan în insuficiența cardiacă-Evaluarea reducerii mortalității și morbidității (CHARM). J Am Coll Cardiol, 47, 1997.

Kober, L., Swedberg, K., McMurray, JJ, et al. (2006). Fibrilație atrială cunoscută anterior și nou diagnosticată: un indicator de risc major după un infarct miocardic complicat de insuficiență cardiacă sau disfuncție ventriculară stângă. Eur J Heart Fail, 8, 591.

Wasywich CA, Pope AJ, Somaratne J, et al. (2009). Fibrilația atrială și riscul de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă: o meta-analiză bazată pe literatură. Intern Med J, 40:317

Flaker, GC, Blackshear, JL, McBride, R., și colab. (1992). Terapia medicamentoasă antiaritmică și mortalitatea cardiacă în fibrilația atrială. Prevenirea accidentului vascular cerebral la investigatorii de fibrilație atrială. J Am Coll Cardiol, 20, 527.

Slater, WS, Lampert, S., Podrid, PJ, et al. (1988). Predictorii clinici ai agravării aritmiei prin medicamente antiaritmice. Am J Cardiol Coll, 61, 349.

Deedwania, PC, Singh, BN, Ellenbogen, K., pentru Departamentul Afacerilor Veteranilor CHF-STAT Investigatorii, și colab. (1998). Conversia spontană și menținerea ritmului sinusal de către amiodaronă la pacienții cu insuficiență cardiacă și fibrilație atrială: observații din

Studiul de supraviețuire a insuficienței cardiace congestive a terapiei antiaritmice (CHF-STAT). Anchetatorii Departamentului Afacerilor Veteranilor CHF-STAT. Circulație, 98, 2574.

Vorperian, VR, Havighurst, TC, Miller, S., et al. (1997). Efecte adverse ale amiodaronei cu doze mici: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 30, 791.

Torp-Pedersen, C., Moller, M., Bloch-Thomsen, PE, şi colab. (1999). Dofetilidă la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și disfuncție ventriculară stângă. Investigații daneze privind aritmia și mortalitatea pe grupul de studiu cu dofetilidă. N Engl J Med, 341, 857.

Pratt, CM, Singh, SN, Al-Khalidi, HR și colab. (2004). Eficacitatea azimilidei în tratamentul fibrilației atriale în prezența disfuncției sistolice ventriculare stângi: rezultate din studiul Azimilide Postinfarct Survival Evaluation (ALIVE). J Am Coll Cardiol, 43, 1211.

Kober, L., Torp-Petersen, C., McMurray, MD, pentru Grupul de studiu Dronedarone și colab. (2008). Creșterea mortalității după terapia cu dronedarona pentru insuficiență cardiacă severă. N Engl J Med, 358, 2678.

Healey, JS, Baranchuk, A., Crystal, E., şi colab. (2005). Prevenirea fibrilației atriale cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei și blocanți ai receptorilor angiotensinei: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 45, 1832.

Hsu, L. -F., Jais, P., Sanders, P., et al. (2004). Ablația cu cateter pentru fibrilația atrială în insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 351, 2373.

Khan, MN, Jais, P., Cummings, J., pentru investigatorii PABA-CHF, et al. (2008). Izolarea venelor pulmonare pentru fibrilația atrială. N Engl J Med, 359, 1778.

Gaita, F., DiDonna, P., Olivotto, I., et al. (2007). Utilitatea și siguranța ablației transcateter a fibrilației atriale la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. Am J Cardiol, 99, 1575.

Maron, BJ, McKenna, WJ, Danielson, GK și colab. (2003). Colegiul American de Cardiologie/Societatea Europeană de Cardiologie document de consens de experți clinici privind cardiomiopatia hipertrofică. Un raport al Grupului operativ al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți clinici și Comitetului pentru Ghid de practică al Societății Europene de Cardiologie. J Am Coll Cardiol. 42.1687.

Nasr, IA, Bouzamondo, A., Hulot, JS, et al. (2007). Prevenirea debutului fibrilației atriale prin tratamentul cu beta-blocante în insuficiența cardiacă: o meta-analiză. Eur Heart J, 28, 457.

Tops, LF, Schalij, MJ, Holman, ER și colab. (2006). Stimularea ventriculară dreaptă poate induce asincronie ventriculară la pacienții cu fibrilație atrială după ablația nodului atrioventricular. J Am Coll Cardiol, 48, 1642.

Doshi, RN, Daoud, EG, Fellows, C., şi colab. (2005). Stimularea cardiacă bazată pe ventricul stâng după evaluarea ablației nodale AV (studiul PAVE). J Cardiovasc Electrophysiol, 16, 1160.

Roy, D., Talajic, M., Nattel, S., pentru investigatorii de fibrilație atrială și insuficiență cardiacă congestivă, și colab. (2008). Controlul ritmului versus controlul frecvenței pentru fibrilația atrială și insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 358, 2667.

48a. Fuster, V., Ryden, LE, Cannom, DS, et al. (2006). Ghidurile ACC/AHA/ESC pentru managementul pacienților cu fibrilație atrială: un raport al grupului de lucru ACC/AHA pentru Ghiduri de practică și Comitetului ESC pentru Ghiduri de practică (comitet de redactare pentru a revizui ghidurile din 2001 pentru managementul pacienților cu fibrilație atrială). J Am Coll Cardiol, 48, e149.

Pedersen, OD, Bagger, H., Keller, N., și colab. (2001). Eficacitatea dofetilidei în tratamentul fibrilației atriale-flutter la pacienții cu funcție ventriculară stângă redusă: un substudiu danez de investigare a aritmiei și mortalității la dofetilidă (DIAMOND). Circulație, 104, 292.

Ibrahim, SA și Kwoh, CK (2000). Subutilizarea terapiei anticoagulante orale pentru prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții vârstnici cu fibrilație atrială. Am Heart J, 140, 219.

Adabag, AS, Casey, SA, Kuskowski, MA, et al. (2005). Spectrul și semnificația prognostică a aritmiilor pe electrocardiograma Holter ambulatorie în cardiomiopatia hipertrofică. J Am Coll Cardiol, 45, 697.

Jin, H., Lyon, AR și Akar, FG (2008). Mecanismele de aritmie în inima în deficiență. Pacing Clin Electrophysiol, 31, 1048.

Lerman, BB, Engelstein, ED, & Burkhoff, D. (2001). Feedback mecanoelectric: rolul activării receptorului beta-adrenergic în mediarea scurtării dependente de sarcină a potențialului de acțiune ventricular și a refractarității. Circulație, 104, 486.

Koilpillai, C., Quinones, MA, Greenberg, B., pentru investigatorii SOLVD și colab. (1996). Relația dintre dimensiunea și funcția ventriculară cu starea insuficienței cardiace și disritmia ventriculară la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă. Am J Cardiol, 77, 606.

Mortara, A., La Rovere, MT, Pinna, GD și colab. (1997). Sensibilitatea baroreflex arterială deprimată și variabilitatea frecvenței cardiace nu redusă identifică pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și tahicardie ventriculară nesusținută: efectul presiunii mari de umplere ventriculară. Am Heart J, 134, 879.

Cao, JM, Fishbein, MC, Han, JB, et al. (2000). Relația dintre hiperinervația cardiacă regională și aritmia ventriculară. Tiraj, 101, 1960.

Iwata, M., Yoshikawa, T., Baba, A., et al. (2001). Autoanticorpii împotriva celei de-a doua bucle extracelulare a receptorilor beta 1-adrenergici prezic tahicardia ventriculară și moartea subită la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică. J Am Coll Cardiol, 37, 418.

Uretsky, BF, Thygesen, K., Armstrong, PW, și colab. (2000). Constatări coronariene acute la autopsie la pacienții cu insuficiență cardiacă cu moarte subită. Rezultatele studiului de evaluare a tratamentului cu lisinopril și supraviețuire (ATLAS). Circulație, 102, 611.

Packer, M., Carver, JR, Rodeheffer, RJ, et al. (1991). Efectul milrinonei pe cale orală asupra mortalității în insuficiența cardiacă cronică severă. N Engl J Med, 325, 1468.

DiBianco, R., Shabetai, R., Kostuk, W., et al. (1989). O comparație a milrinonei orale, a digoxinei și a combinației lor în tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă cronică. N Engl J Med, 320, 677.

Efectul digoxinei asupra mortalității și morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă. (1997). Grupul de Investigare Digitalis. N Engl J Med, 336, 525.

Kannel, WB, Plehn, JF și Cupples, LA (1988). Insuficiență cardiacă și moarte subită în studiul Framingham. Am Heart J, 115, 869.

Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă. (1987). Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). Grupul de studiu CONSENSUS Trial. N Engl J Med, 316, 1429.

Luu, M., Stevenson, WG, Stevenson, LW și colab. (1989). Mecanisme diverse de stop cardiac neașteptat în insuficiența cardiacă avansată. Circulație, 80, 1675.

Riscul actuarial de moarte subită în așteptarea transplantului cardiac la pacienții cu boală cardiacă aterosclerotică. Grupul de studiu DEFIBRILAT. (1991). Am J Cardiol, 68, 545.

Quinones, MA, Greenberg, BH, Kopelen, HA pentru investigatorii SOLVD și colab. (2000). Predictori ecocardiografici ai rezultatului clinic la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă înscriși în registrul și studiile SOLVD: semnificația hipertrofiei ventriculare stângi. J Am Coll Cardiol, 35, 1237.

Grimm, W., Christ, M., Bach, J., et al. (2003). Stratificarea riscului de aritmie neinvazivă în cardiomiopatia dilatată idiopatică: rezultatele studiului Marburg Cardiomyopathy. Circulation, 108, 2883.

67a. Zecchin, M., Unarde, D., Gugori, D., et al. (2005). Rolul prognostic al tahicardiei ventriculare nesusținute într-o cohortă mare de pacienți cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Ital Heart J, 6.721.

Baker, RL și Koelling, TM (2005). Valoarea prognostică a monitorizării electrocardiografice ambulatorie la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. J Electrocardiol, 38, 64.

de Sousa, MR, Morillo, CA, Rabelo, FT, et al. (2008). Tahicardia ventriculară nesusținută ca predictor al morții subite cardiace la pacientul cu disfuncție ventriculară stângă: o meta-analiză. Eur J Heart Fail, 10, 1007.

Monserrat, L., Elliott, PM, Gimeno, JR, et al. (2003). Tahicardia ventriculară nesusținută în cardiomiopatia hipertrofică: un marker independent al riscului de moarte subită la pacienții tineri. J Am Coll Cardiol, 42, 873.

Grimm, W., Glaveris, C., Hoffmann, J., et al. (2000). Stratificarea riscului de aritmie în cardiomiopatia dilatată idiopatică bazată pe ecocardiografie și electrocardiografie Holter cu 12 derivații, medie a semnalului și 24 de ore. Am Heart J, 140, 43.

Buxton, AE, Lee, KL, DiCarlo, L., et al. (2000). Testare electrofiziologică pentru identificarea pacienților cu boală coronariană care prezintă risc de moarte subită. Investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusținută. N Engl J Med, 342, 1937.

Fauchier, L., Baduty, D., Cosmay, P., et al. (2000). Valoarea prognostică pe termen lung a analizei în domeniul timpului a electrocardiografiei cu media semnalului în cardiomiopatia dilatativă idiopatică. Am J Cardiol, 85, 618.

Fauchier, L., Douglas, J., Babuty, D., et al. (2005). Dispersia QT în cardiomiopatia nonischemică: o evaluare pe termen lung. Eur J Heart Fail, 7, 277.

Makkallio, TH, Huikuri, HV, Hintze, U., pentru Grupul de studiu DIAMOND, et al. (2001). Analiza fractală și măsurile în domeniul timpului și al frecvenței ale variabilității ritmului cardiac ca predictori ai mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am J Cardiol, 87, 178.

75a. Nolan, J., Batin, PD, Andrews, R., și colab. (1998). Studiu prospectiv al variabilității frecvenței cardiace și al mortalității în insuficiența cardiacă cronică: rezultate ale Evaluării și Evaluării Riscului de Insuficiență cardiacă din Regatul Unit (UK-Heart). Circulaţie, 98, 1510-1516.

Grimm, W., Christ, M., Sharkova, J., et al. (2005). Predicția riscului de aritmie în cardiomiopatia dilatată idiopatică bazată pe variabilitatea ritmului cardiac și sensibilitatea baroreceptorilor. Stimularea Clin Electrophysiol, 28 (Suppl 1), S202.

Rashba, EJ, Estes, NA, Wang, P., și colab. (2006). Variabilitatea păstrată a frecvenței cardiace identifică pacienții cu risc scăzut cu cardiomiopatie nonischemică: rezultate din studiul DEFINITE. Ritmul inimii, 3, 281.

Gehi, AK, Stein, RH, Metz, LD și colab. (2005). Alternanți de unde T de microvolt pentru stratificarea riscului evenimentelor tahiaritmice ventriculare: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 46, 75.

Chow, T., Kereiakes, DJ, Bartone, C., et al. (2006). Utilitatea prognostică a alternanților undei T de microvolți în stratificarea riscului la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. J Am Coll Cardiol, 47, 1820.

Salerno-Uriarte, JA, DeFerrari, GM, Klersy, C., et al. (2007). Valoarea prognostică a alternanților undei T la pacienții cu insuficiență cardiacă datorată cardiomiopatiei nonischemice: rezultatele studiului ALPHA. J Am Coll Cardiol, 50, 1896.

Bloomfield, DM, Steinman, RC, Namerow, PB și colab. (2004). Alternanții cu undă T de microvolt face distincție între pacienții probabil și pacienții care nu ar beneficia de terapia cu defibrilator cardiac implantat: o soluție la enigma Multicenter Automatic Defibrilator Implantation Trial (MADIT) II. Tiraj, 110, 1885.

Gold, MR, Ip, JH, Constantini, O., et al. (2008). Rolul alternanților cu undă T de microvolți în evaluarea vulnerabilității aritmiei în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică: rezultate primare ale studiului secundar al studiului privind moartea subită cardiacă cu undă T alternantă în insuficiența cardiacă. Tiraj, 118, 2022.

Efectul metoprololului CR/XL în insuficiența cardiacă cronică. (1999). Studiu de intervenție randomizat cu metoprolol CR/XL în insuficiența cardiacă congestivă (MERIT-HF). Lancet, 353, 2001-2007.

Studiul II privind insuficiența cardiacă cu bisoprolol (CIBIS-II). (1999). Un studiu randomizat. Lancet, 353, 9.

Packer, M., Fowler, MB, Roecker, EB, et al. (2002). Efectul carvedilolului asupra morbidității pacienților cu insuficiență cardiacă cronică severă: rezultatele studiului Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS). Circulație, 106, 2194.

Pratt, CM, Gardner, M., Pepine, C., și colab. (1995). Lipsa reducerii pe termen lung a aritmiei ventriculare de către enalapril în insuficiența cardiacă. Anchetatorii SOLVD. Am J Cardiol, 75, 1244.

86a. Kober, L., Torp-Pedersen, C., Carlsen, JE, și colab. (1995). Un studiu clinic al inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei trandolapril la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 333, 1670.

Cleland, JG, Erhardt, L., Murray, G., în numele anchetatorilor studiului AIRE și colab. (1997). Efectul ramiprilului asupra morbidității și modului de deces în rândul supraviețuitorilor infarctului miocardic acut cu dovezi clinice de insuficiență cardiacă. Un raport al anchetatorilor studiului AIRE. Eur Heart J, 18, 41.

Domanski, MJ, Exner, DV, Borkowf, CB, et al. (1999). Efectul inhibării enzimei de conversie a angiotensinei asupra morții cardiace subite la pacienții după infarct miocardic acut. J Am Coll Cardiol, 33, 598.

Ramires, FJ, Mansur, A., Coelho, O., et al. (2000). Efectul spironolactonei asupra aritmiilor ventriculare în insuficiența cardiacă congestivă secundară cardiomiopatiei dilatate idiopatice sau ischemice. Am J Cardiol, 85, 1207.

Anchetatorii RALES (1996). Eficacitatea spironolactonei adăugată la un inhibitor al enzimei de conversie a angiotensinei și la un diuretic de ansă pentru insuficiența cardiacă congestivă cronică severă (Studiul randomizat de evaluare a Aldactone [RALES]). Am J Cardiol, 78, 902.

Pitt, B., Remme, W., Zannad, F., et al. (2003). Eplerenonă, un blocant selectiv al aldosteronului, la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă după infarct miocardic. N Engl J Med, 348, 1309.

Goldberger, JJ, Subacius, H., Schaechter, A., et al. (2006). Efectele terapiei cu statine asupra evenimentelor aritmice și supraviețuirii la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă nonischemică. J Am Coll Cardiol, 48, 1228.

Vyas, AK, Guo, H., Moss, AJ, et al. (2006). Reducerea tahiaritmiilor ventriculare cu statine în Trialul de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol, 47, 769.

Camm, AJ, Pratt, CM, Schwartz, PJ și colab. (2004). Mortalitatea la pacienții după un infarct miocardic recent: un studiu randomizat, controlat cu placebo, al azimilidei care utilizează variabilitatea frecvenței cardiace pentru stratificarea riscului. Circulație, 109, 990.

Lampert, S., Lown, B., Graboys, TB, et al. (1988). Determinanți ai supraviețuirii la pacienții cu aritmii ventriculare maligne asociate cu boala coronariană. Am J Cardiol, 61, 791.

Ravid, S., Podrid, PJ, Lampert, S., et al. (1989). Insuficiența cardiacă congestivă indusă de șase dintre cele mai noi medicamente antiaritmice. J Am Coll Cardiol, 14, 1326.

Doval, HC, Nul, DR, Grancelli, HO, et al. (1994). Studiu randomizat cu doze mici de amiodarona în insuficiența cardiacă congestivă severă. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). Lancet, 344, 493.

Singh, SN, Fletcher, RD, Fisher, SG și colab. (1995). Amiodarona la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și aritmie ventriculară asimptomatică. Trial de supraviețuire a terapiei antiaritmice în insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 77.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB și colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225.

Efectul profilactic al amiodaronei asupra mortalității după infarctul miocardic acut și în insuficiența cardiacă congestivă. (1997). Meta-analiză a datelor individuale de la 6500 de pacienți în studii randomizate. Studii cu amiodarona Meta-analiză Investigatori. Lancet, 350, 1417-1424.

Moss, AJ, Hall, WJ, Cannom, DS, pentru investigatorii testului de implantare a defibrilatorului automat multicentric și colab. (1996). Supraviețuire îmbunătățită cu un defibrilator implantat la pacienții cu boală coronariană cu risc crescut de aritmie ventriculară. N Engl J Med, 335, 1933.

Moss, AJ, Zareba, W., Hall, WJ, et al. (2002). Implantarea profilactică a unui defibrilator la pacienții cu infarct miocardic și fracție de ejecție redusă. N Engl J Med, 346, 877.

Buxton, AE, Lee, KL, Fisher, JD și colab. (1999). Un studiu randomizat al prevenirii morții subite la pacienții cu boală coronariană. Investigatorii studiului multicentric pentru tahicardie nesusținută. N Engl J Med, 341, 1882.

Hohnloser, SH, Kuck, KH, Dorian, P., și colab. (2004). Utilizarea profilactică a unui cardioverter-defibrilator implantabil după infarct miocardic acut. N Engl J Med, 351, 2481.

Kadish, A., Dyer, A., Daubert, JP, și colab. (2004). Implantarea profilactică a defibrilatorului la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă neischemică. N Engl J Med, 350(105), 2151.

Bardy, GH, Lee, KL, Mark, DB și colab. (2005). Amiodarona sau un cardioverter-defibrilator implantabil pentru insuficiența cardiacă congestivă. N Engl J Med, 352, 225.

Desai, AS, Fang, JC, Maisel, WH, et al. (2004). Defibrilatoare implantabile pentru prevenirea mortalității la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică: o metaanaliză a studiilor controlate randomizate. JAMA, 292, 2874.

Mark, DB, Nelson, CL, Anstrom, KJ, pentru anchetatorii SCD-HeFT și colab. (2006). Cost-eficacitatea terapiei cu defibrilator sau amiodarona în insuficiența cardiacă stabilă cronică: rezultate din studiul cu moartea subită cardiacă în insuficiența cardiacă (SCD-HeFT). Circulație, 114, 135.

Zwanziger, J., Hall, WJ, Dick, AW, și colab. (2006). Eficiența costurilor a defibrilatoarelor cardioverter implantabile: rezultate din Trialul de implantare a defibrilatorului automat multicentric (MADIT)-II. J Am Coll Cardiol, 47, 2310.

Buxton, AE, Lee, KL, Hafley, GE, et al. (2007). Limitările fracției de ejecție pentru predicția pacienților cu risc de moarte subită cu boală coronariană: lecții din studiul MUSTT. J Am Coll Cardiol, 50, 1150.

Whang, W., Mittleman, MA, Rich, DQ, et al. (2004). Insuficiența cardiacă și riscul de șocuri la pacienții cu defibrilatoare cardioverter implantabile: rezultate din studiul Triggers of Ventricular Arhythmias (TOVA). Circulație, 109, 1386.

Goldenberg, H., Vyas, AK, Hall, J. și colab., pentru anchetatorii MADIT-II (2008). (2008). Stratificarea riscului pentru implantarea primară a unui cardioverter-defibrilator la pacienții cu disfuncție ischemică ventriculară stângă. J Am Coll Cardiol, 51, 288.

Connolly, SJ, Hallstrom, AP, Cappato, R., și colab. (2000). Meta-analiză a studiilor de prevenire secundară a defibrilatorului cardioverter implantabil. Studii AVID, CASH și CIDS. Studiu antiaritmice vs defibrilator implantabil. Studiu asupra stopului cardiac Hamburg. Studiu canadian asupra defibrilatorului implantabil. Eur Heart J, 21, 2071.

O comparație a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienții resuscitați din aritmii ventriculare aproape fatale. Investigatorii antiaritmici versus defibrilatoare implantabile (AVID). (1997). N Engl J Med, 337, 1576.

Connolly, SJ, Gent, M., Roberts, RS, et al. (2000). Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): un studiu randomizat al defibrilatorului cardioverter implantabil împotriva amiodaronei. Circulație, 101, 1297.

Kuck, KH, Cappato, R., Siebels, J., et al. (2000). Comparație randomizată a terapiei medicamentoase antiaritmice cu defibrilatoare implantabile la pacienții resuscitați din stop cardiac. Studiul asupra stopului cardiac Hamburg (CASH). Circulație, 102, 748.

116a. Pinski, SL, Yao, Q., Epstein, A. și anchetatorii AVID și colab. (2000). Determinanți ai rezultatului la pacienții cu tahiaritmii ventriculare susținute: registrul studiului Antiaritmice versus defibrilatoare implantabile (AVID). Am Heart J, 139, 804.

116b. O'Callaghan, PA, Poloniecki, J., Sosa-Suarez, G., et al. (2001). Rezultatul clinic pe termen lung al pacienților cu infarct miocardic anterior după ablația paliativă cu cateter cu radiofrecvență pentru tahicardie ventriculară frecventă. Am J Cardiol, 87, 975.

116c. Reddy, VY, Reynolds, MR, Neuzil, P., și colab. (2007). Ablația profilactică cu cateter pentru prevenirea terapiei cu defibrilator. N Engl J Med, 357, 2717.

116d. Elefteriades, JA, Biblo, LA, Batsford, WP, et al. (1990). Modele în evoluție în tratamentul chirurgical al tahiaritmiilor ventriculare maligne. Ann Thorac Surg, 49, 94.

Maron, BJ, Shen, WK, Link, MS și colab. (2000). Eficacitatea cardioverter-defibrilatoare implantabile pentru prevenirea morții subite la pacienții cu cardiomiopatie hipertrofică. N Engl J Med, 342, 365.

117a. Maron, BJ, McKenna, WJ, Danielson, GK și colab. (2003). Colegiul American de Cardiologie/Societatea Europeană de Cardiologie document de consens de experți clinici privind cardiomiopatia hipertrofică. Un raport al Grupului operativ al Fundației Colegiului American de Cardiologie privind documentele de consens de experți clinici și Comitetului pentru Ghid de practică al Societății Europene de Cardiologie. J Am Coll Cardiol, 42,1687.

Phang, RS, Kang, D., Tighiouart, H., et al. (2006). Risc ridicat de aritmii ventriculare la pacienții cu cardiomiopatie dilatată neischemică care se prezintă cu sincopă. Am J Cardiol, 97, 416.

Fonarow, GC, Feliciano, Z., Boyle, NG, et al. (2000). Supraviețuire îmbunătățită la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată neischemică și sincopă tratați cu un cardioverter-defibrilator implantabil. Am J Cardiol, 85, 981.

Olshansky, B., Poole, JE, Johnson, G., pentru anchetatorii SCD-HeFT, și colab. (2008). Sincopa prezice rezultatul pacienților cu cardiomiopatie. J Am Coll Cardiol, 51, 1277.

Iacoviello, M., Forleo, C., Guida, P., et al. (2007). Dinamica repolarizării ventriculare oferă informații independente de prognostic față de evenimentele aritmice majore la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. J Am Coll Cardiol, 50(3), 225-231.

Maria, R., Gavazzi, A., Caroli, A., et al. (1992). Aritmiile ventriculare în cardiomiopatia dilatativă ca semn distinctiv de prognostic independent. Am J Cardiol, 69, 1451-1457.

Teerlink, JR, Jalaluddin, M., Anderson, S., și colab. (2003). Aritmiile ventriculare ambulatorii la pacienții cu insuficiență cardiacă nu prezic în mod specific un risc crescut de moarte subită. Anchetatorii PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation). Circulație, 101(1), 40-46.

Grimm, W., Christ, M., Bach, J., et al. (2003). Stratificarea riscului de aritmie neinvazivă în cardiomiopatia dilatată idiopatică: rezultatele studiului Marburg Cardiomyopathy. Circulation, 108(23), 2883-2891.

Becker, R., Haass, M., Ick, D., și colab. (2003). Rolul tahicardiei ventriculare nesusținute și al stimulării ventriculare programate pentru stratificarea riscului la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Bas Res Cardiol, 98(4), 259-266.

Kearney, MT, Fox, KA, Lee, AJ și colab. (2004). Predicția morții subite la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică ușoară până la moderată. Heart, 90(10), 1137-1143.

Fauchier, L., Douglas, J., Babuty, D., et al. (2005). Dispersia QT în cardiomiopatia dilatată neischemică. O evaluare pe termen lung. Eur J Heart Fail, 7(2), 277-282.

Szabo, BM, van Veldhuisen, DJ, Crijns, HJ și colab. (1994). Valoarea monitorizării electrocardiografice ambulatorie pentru a identifica riscul crescut de moarte subită la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă și insuficiență cardiacă. Eur Heart J, 15(7), 928-933.

Doval, HC, Nul, DR, Grancelli, HO, et al. (1996). Tahicardie ventriculară nesusținută în insuficiența cardiacă severă. Marker independent al creșterii mortalității din cauza morții subite. Anchetatorii GESICA-GEMA. Circulation, 94(12), 3198-3203.

Watanabe, J., Shinozaki, T., Shiba, N., și colab. (2006). Acumularea markerilor de risc prezice incidența morții subite la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 8(3), 237-422.

Gradman, A., Deedwania, P., Cody, R., et al. (1989). Predictori ai mortalității totale și a morții subite în insuficiența cardiacă ușoară până la moderată. Grupul de studiu captopril-digoxină. J Am Coll Cardiol, 14(3), 564-570.

CAPITOLUL 54

Transplantul cardiac

Mariell Jessup și Michael Acker

Transplantul cardiac este tratamentul de elecție pentru pacienții eligibili cu insuficiență cardiacă refractară. Cu toate acestea, beneficiul de supraviețuire al transplantului cardiac în insuficiența cardiacă avansată, în comparație cu tratamentul convențional, nu a fost niciodată testat într-un studiu prospectiv randomizat. Norman E. Shumway și colegii săi au dezvoltat tehnici chirurgicale pentru procedură încă din 1966, iar Christiaan Barnard a efectuat primul transplant cardiac uman clinic în 1967.1 În anii 1980, când a fost reunit un grup de revizuire, Administrația de finanțare a asistenței medicale din SUA (HCFA) a ajuns la concluzia că transplantul de inimă nu mai era experimental. În consecință, în 1986, HCFA a emis regulamente propuse pentru rambursarea pacienților eligibili pentru Medicare, supuși unui transplant de inimă în centre care au îndeplinit standardele de experiență și performanță specificate de HCFA.

Multe progrese au avut loc în managementul primitorilor de transplant cardiac de la mijlocul anilor 1980, inclusiv noi modalități de imunosupresie, terapii pentru respingere cronică și tehnici operative și de conservare cardiace îmbunătățite. Ca urmare, rata și durata de supraviețuire au fost îmbunătățite în aceeași perioadă de timp. Rata de supraviețuire la 3 ani din 1975 până în 1981, înainte de utilizarea de rutină a ciclosporinei, a fost de 40%; în comparație, din 1982 până în 1994, epoca utilizării timpurii a ciclosporinei, această rată a fost de 70%.2 Numărul de proceduri de transplant de inimă la nivel mondial a scăzut oarecum de la vârful de aproximativ 4500 pe an în 1994, ceea ce reflectă probabil terapii medicale și dispozitive mai bune pentru insuficiența cardiacă și o mai bună înțelegere a numărului de indicatori non-diagnostici ai insuficienței cardiace3, a numărului potențial de prognostic al organelor. donatorii nu pot satisface cererea creată de listele de așteptare în creștere pentru transplanturi de inimă. Ca urmare, au fost create și alte modalități de tratare a insuficienței cardiace în stadiul D (cronic, progresiv și refractar) și sunt evaluate în studii clinice (vezi capitolul 61).4 Mai recent, pentru mulți pacienți trimiși pentru transplant de inimă, una, dacă nu mai multe, dintre opțiunile terapeutice alternative a eșuat de obicei5, iar pacienții devin din ce în ce mai îmbătrâniți și bolnavi de boli. De asemenea, criteriile de selecție pentru donatori s-au extins pentru a crește numărul de organe disponibile.6 Ca urmare a acestor modificări, pacienții selectați pentru transplant de inimă sunt din ce în ce mai mult cei cu boală mai acută și, în același timp, organele disponibile au fost de o calitate mai slabă1-7.

POPULAȚIA DE PACIENȚI

Ce pacienți trebuie luați în considerare pentru transplant?

Scopul efectuării unui transplant de inimă pentru un pacient individual este de a prelungi viața și de a îmbunătăți calitatea generală a vieții. Niciun algoritm unic de prognostic nu permite clinicienilor să prezică cu exactitate morbiditatea sau mortalitatea iminentă la un pacient individual, deși sistemele de scorare multiple au

FIGURA 54-1 Diagramă care ilustrează evaluarea unui pacient pentru transplant cardiac. IMC, indicele de masă corporală; VEMS, volumul expirator forțat; FVC, capacitate vitală forțată; HIV, virusul imunodeficienței umane; VAD, dispozitiv de asistență ventriculară.

cu risc pentru un rezultat slab fără transplant; cu toate acestea, ele manifestă adesea semne și simptome de insuficiență de organ terminal a sistemelor pulmonar, hepatic și renal, care pot semnala un prognostic neplăcut chiar și în cazul unei proceduri de transplant.

Fiecare pacient trebuie apoi să fie supus unei evaluări medicale și psihosociale extinse de către echipa de transplant pentru a detecta contraindicațiile transplantului și pentru a determina în continuare prognosticul, urgența transplantului și starea imunologică. Există o serie de contraindicații relative la transplantul de inimă; una dintre cele mai dezbătute și variabile între centre este limita superioară de vârstă de luat în considerare. În general, pacienții cu vârsta peste 65 de ani sunt neeligibili; mai des, astfel de pacienți sunt supuși unei intervenții chirurgicale reparatorii cu risc ridicat, implantare de dispozitive permanente de asistență cardiacă sau terapii investigaționale, cum ar fi transplantul de celule, sau pot primi inimi dintr-o listă alternativă de donatori mai puțin optimi. prin urmare, centrele individuale trebuie să-și stabilească propria limită de vârstă.17-18 Prezența unei malignități active sau recente sau a diabetului zaharat cu afectare severă a organelor terminale limitează speranța de viață după transplant și acestea sunt motive comune pentru care potențialii primitori sunt ineligibili. Boala pulmonară semnificativă complică managementul postoperator și exclude posibilitatea unei funcționări fizice normale; Extremele de greutate, măsurate prin indicele de masă corporală, s-au dovedit, de asemenea, că agravează prognosticul posttransplant.4 Pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și disfuncție renală sunt, în general, ineligibili pentru transplant cardiac, deoarece funcția renală anormală crește morbiditatea după transplant. Astfel, este important să se distingă clar pacienții cu insuficiență renală potențial reversibilă de pacienții la care disfuncția renală este asociată cu boală renală avansată, ireversibilă în stadiu terminal. La multe centre de transplant, procedurile combinate de transplant inimă-rinichi sunt efectuate la pacienți selectați.19,20

Hipertensiunea arterială pulmonară – indiferent dacă este însoțită de o rezistență vasculară pulmonară mai mare de 6 unități Wood care nu poate fi redusă prin terapie medicală sau care apare după plasarea unui dispozitiv de asistență ventriculară (VAD) – este considerată o contraindicație absolută pentru transplantul cardiac. În cazul hipertensiunii pulmonare fixe, ventriculul drept al donatorului eșuează adesea, ceea ce duce în multe cazuri la

mortalitate postoperatorie precoce.21 În unele centre, pacienții individuali cu presiuni pulmonare ireversibile pot fi luați în considerare pentru o procedură combinată de transplant inimă-plămân. Alte afectiuni comorbide pot afecta negativ decizia echipei de transplant de a lua in considerare in continuare un potential beneficiar; aceste afecțiuni includ hepatita C sau ciroza, boala vasculară periferică sau cerebrală, neuropatia avansată, statutul de virus al imunodeficienței umane (HIV), dependența de alcool sau de droguri ilicite și tulburări sociale sau psihiatrice. Consilierea adecvată a pacientului care nu este eligibil pentru transplant de inimă ar trebui să includă pregătirea pentru sfârșitul vieții și discuții despre posibile abordări investigaționale.22

Fiecare pacient este supus unei evaluări imunologice, care este din ce în ce mai sofisticată, pentru a determina grupa sanguină ABO; screening-ul de anticorpi; testarea anticorpilor reactiv panel (PRA); și tiparea antigenului leucocitar uman (HLA). Prezența și nivelurile de anticorpi anti-HLA sunt determinate prin testarea citotoxică în care serul primitorului este incubat cu limfocite de la 30 până la 60 de indivizi care reprezintă o gamă largă de antigene HLA. Valoarea PRA este exprimată ca procent din membrii panoului celular care suferă citoliză și este considerată pozitivă dacă mai mult de 10% dintre membrii panoului celular sunt supuși citolizei. Testul PRA poate identifica prezența anticorpului anti-HLA circulant, dar nu specificitatea sau puterea anticorpului. Testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) și citometria în flux pot determina, de asemenea, PRA și sunt mai sensibile decât testul citotoxic.23

Cea mai frecventă cauză de sensibilizare, sau niveluri crescute de PRA, este sarcina; totuși, sensibilizarea poate apărea și cu transfuzii, transplant prealabil sau inserarea unui VAD. Pacienții cu PRA care depășește 10%, de obicei, trebuie să fie supuși unei potriviri încrucișate prospective pentru a identifica un donator potențial. Aceasta presupune testarea serului primitorului cu celule donatoare, în prezența complementului, pentru a vedea dacă apare citotoxicitatea. Distrugerea celulelor prezintă un potențial crescut inacceptabil pentru respingere acută sau respingeri mai cronice, recurente. Pacienții foarte sensibilizați - cei cu niveluri circulante ridicate de anticorpi preformați - trebuie adesea să aștepte perioade lungi înainte de a putea fi găsit un donator adecvat.

Tehnicile imunologice mai noi și mai sensibile au cuantificat în continuare tipul și numărul de anticorpi circulanți la pacienții care așteaptă transplantul și au provocat echipele de transplant să știe care potențiali donatori sunt acceptabili. Mai mult, tehnicile de potrivire încrucișată pot fi realizate numai pentru donatori și beneficiari dintr-o singură regiune geografică, iar echipele trebuie să călătorească din ce în ce mai mult în afara unei regiuni pentru donatori; acest lucru face dificilă obținerea de organe donatoare pentru pacienții lor sensibilizați în așteptare. Metodele de potrivire încrucișată virtuală sunt acum utilizate cu un oarecare succes, în care testele cu granule de un singur antigen pe bază de citometrie de flux permit identificarea clară a specificității anticorpilor. Potențialii donatori cu acești antigeni pot fi evitați și un donator compatibil poate fi selectat fără a fi nevoie de potrivire încrucișată prospectivă. Acest lucru crește numărul de potriviri de donatori în afara ariei geografice a organizației locale de prelevare de organe.24-25

Managementul pacientului care așteaptă transplantul cardiac

În Statele Unite, transplantul de organe solide este reglementat, auditat și facilitat de guvern. United Network for Organ Sharing (UNOS) este organizația națională care menține listele de așteptare pentru transplantul de organe și alocă organele donatoare identificate; este organizat pe regiuni din întreaga țară și integrat strâns cu organizațiile locale de prelevare de organe. Inimile donatorilor sunt alocate beneficiarilor în funcție de un statut de prioritate care este standardizat la nivel național. Starea prioritară se bazează pe nivelul de urgență medicală al primitorului, tipul de sânge, dimensiunea corpului și durata de timp la un anumit nivel de stare. Pacienților care așteaptă un transplant de inimă li se atribuie un statut de risc în funcție de nivelul de sprijin medical de care au nevoie. Pacienților care pot fi menținuți în siguranță și cu succes în afara spitalului li se atribuie statutul de cea mai scăzută prioritate, statutul 2. Prioritatea intermediară este acordată pacienților care necesită spitalizare și un anumit sprijin inotrop continuu sau care necesită terapie VAD continuă (statusul 1B). Prioritatea cea mai mare (starea 1A) este atribuită pacienților care necesită doze mari, infuzii continue, inotrope sau suport mecanic, cum ar fi o pompă cu balon intra-aortic (IABP), ventilator sau terapie VAD. Astfel de pacienți în stare critică trebuie să fie localizați într-o unitate de terapie intensivă și să fie supuși monitorizării hemodinamice continue cu catetere Swan-Ganz. Pacienților cu VAD în loc și care așteaptă transplantul li se oferă o listă automată de 30 de zile cu statutul 1A, calendarul fiind la discreția centrului. Ulterior, dacă funcția VAD este normală, pacientul este reatribuit la starea 1B. Inimile donatorilor sunt oferite geografic (în funcție de locația donatorului) și secvențial (pacienților cu cea mai mare prioritate și grupa de sânge adecvată). Acest proces a fost facilitat de un sistem computerizat care necesită ca echipele de transplant să aibă acces online în orice moment. Cu toate acestea, viteza și sincronizarea sunt aspecte critice ale alocării optime a donatorului, deoarece donatorii potențiali există adesea într-un mediu hemodinamic instabil care poate afecta viabilitatea inimii donatorului. În plus, transportul inimii donatorilor este în general limitat de un timp „ischemic la rece” (durata viabilității organului între recoltare și implantare) de aproximativ 4 ore.

Timpul de așteptare înainte de transplant în cele 11 regiuni donatoare UNOS variază considerabil, la fel ca și provocările pentru echipele individuale de transplant în gestionarea primitorilor în așteptare în Statele Unite. Capacitatea potențialilor beneficiari de a fi listați și de a primi un transplant de organ este influențată de o serie de factori diferiți, inclusiv sexul candidatului, mărimea și grupa sanguină, starea de presensibilizare, sursa asigurării de sănătate sau lipsa acesteia, tipul de boală cardiacă, proximitatea unui centru de transplant și chiar numărul altor centre de transplant din regiune. Informațiile despre aceștia și mulți alți parametri ai programului de transplant din Statele Unite sunt disponibile publicului pe o varietate de site-uri web, inclusiv site-ul web oficial al UNOS (http://www. unos.org/), pe care datele specifice site-ului pot fi, de asemenea, comparate la nivel național sau pe oraș sau regiune. Din aproximativ 2000, un număr tot mai mare de primitori de transplant de inimă au fost enumerați și au fost supuși transplantului ca statutul 1A sau 1B, în comparație cu statutul mai puțin urgent din anii trecuți.26 Acest fapt reflectă probabil utilizarea tot mai mare a VAD ca metodă de trecere la pacienții bolnavi disperați înainte de transplant; mai

devreme, pacienți similari ar fi murit. Dispozitivele mecanice de suport permit adesea ca pacienții să fie gestionați cu succes ca ambulatori în timp ce așteaptă transplantul, dar implantarea dispozitivului califică primitorul la cel puțin un statut 1B sau mai urgent. Există o dezbatere considerabilă cu privire la rezultatul pacienților cu VAD, în comparație cu pacienții care au fost supuși unui transplant fără un VAD prealabil, cu argumente puternice de ambele părți.27 Cu toate acestea, datele disponibile de la Rețeaua de Procurare și Transplant de Organe (OPTN) și de pe site-ul Registrului Științific al Recipienților de Transplant (SRTR) (www.ustransplant.org) nu sugerează că starea de supraviețuire generală a pacienților aflați sub transplant nu este diferită pentru pacienții care suferă de transplant. 1B sau 2, așa cum este ilustrat în Figura 54-2.

Pacienții care așteaptă transplantul trebuie reevaluați în mod regulat pentru posibilitatea agravării stării, ceea ce ar necesita o schimbare a priorității; dezvoltarea unei noi afecțiuni comorbide care ar împiedica transplantul; sau o îmbunătățire clinică semnificativă care ar justifica o reconsiderare a listei. O analiză a datelor OPTN/SRTR sugerează că rata generală de deces în rândul pacienților care așteaptă transplantul de inimă a scăzut de la 220 la 142 de pacienți la 1000 de pacienți-ani expuși riscului.26 În plus, toate echipele de transplant recunosc că unii pacienți sunt scoși de pe lista de așteptare în fiecare an datorită îmbunătățirii clinice marcante, în ciuda îngrijirii mari a selecției pacientului28.

PROCEDURA DE TRANSPLANT CARDIAC

Donatorul cardiac

Având în vedere creșterea cererii de organe, managementul eficient al donatorului și selecția meticuloasă sunt cruciale pentru menținerea rezultatelor excelente ale transplantului. Reprezentanții de aprovizionare de organe au devenit foarte calificați în evaluarea rapidă, dar aprofundată a potențialilor donatori, deseori de screening pentru recolte de organe multiple de la un singur donator. Evident, orice istoric medical despre donator este crucial, inclusiv orice tulburări cardiovasculare relevante înainte de moartea cerebrală. Toți donatorii sunt testați pentru boli transmisibile, inclusiv tulburări virale, cum ar fi hepatita și infecția cu HIV. Spre deosebire de donarea în băncile de sânge, donatorii cu factori de risc comportamentali nu sunt împiedicați să contribuie la aprovizionarea cu organe. În consecință, clinicienii au dezbătut din ce în ce mai mult riscul asociat cu transplantul și cât de mult din riscul asociat donatorului ar trebui transmis potențialului primitor.29 Informațiile specifice care sunt relevante pentru evaluarea adecvării donatorului cardiac includ, de asemenea, prezența sau absența traumatismului toracic, stabilitatea hemodinamică a donatorului, cerințele presoare și inotrope, durata stopului cardiac și numărul de episoade de resuscitare cardiacă și de resuscitare. prin care hipotensiunea a fost gestionată. Ecocardiografia este o metodă de screening neprețuită pentru evaluarea potențialilor donatori. Unii potențiali donatori suferă o deteriorare hemodinamică cauzată de moartea cerebrală, care necesită perfuzii inotrope sau presoare și administrare substanțială de lichide, cu tulburări ulterioare ale electroliților și concentrației hemoglobinei. Instabilitatea cardiovasculară rezultată duce la o stare suboptimă a unor inimi donatoare și a agravat problema deficitului de donatori. Pentru a crește randamentul

donatorilor, au fost publicate recomandări pentru a îmbunătăți evaluarea și utilizarea cu succes a potențialilor donatori cardiaci.0-30

Timpul acceptabil de „ischemie la rece” pentru transplantul cardiac este de aproximativ 4 ore. Timpul ischemic prelungit s-a dovedit a fi un factor de risc semnificativ pentru mortalitatea după transplantul cardiac, în special atunci când este cuplat cu alți factori de risc, cum ar fi vârsta mai înaintată a donatorului. În primele două decenii de transplant de inimă, limita superioară a vârstei donatorului era de 35 de ani, dar acum donatorii mai în vârstă sunt utilizați frecvent; o vârstă de până la 60 de ani este considerată sigură de majoritatea centrelor.31 A devenit destul de standard să se efectueze cateterism cardiac la donatorul mai în vârstă pentru a clarifica în continuare integritatea circulației coronariene. Decizia finală de a accepta o inimă pentru transplant este luată în momentul recoltării, după examinarea directă a inimii pentru infarct miocardic, traumatism, calcificare coronariană, hipertrofie ventriculară stângă sau dilatare. Echipa de recoltare comunică decizia echipei de transplant a spitalului primitor, astfel încât primitorul să fie pregătit pentru operație.

Una dintre principalele probleme considerate a fi responsabile pentru eșecul precoce al grefei după transplant este protecția miocardică inadecvată în timpul transportului ischemic prelungit.1,32,33 Tehnicile actuale de conservare a miocardului permit intervenții pe parcursul a cinci faze diferite ale procedurii de transplant: managementul cardiovascular al donatorului; protecție în timpul explantării; protecție în timpul transportului către centrul destinatar; protectie in timpul implantarii; și protecție în timpul perioadei de reperfuzie imediată.34,35 Protecția optimă a inimii donatorilor, se speră, va extinde în cele din urmă grupul potențial de donatori și va îmbunătăți funcția grefei timpurii. Mai mult, leziunea endotelială care apare în timpul preluării, conservării și reperfuziei de organe, precum și leziunea continuă pe durata de viață a alogrefei cardiace, are ca rezultat activarea endoteliului.30 Dacă strategiile de protecție pot reduce cu succes daunele ischemie-reperfuzie, rezultatele transplantului de inimă pe termen lung pot fi îmbunătățite prin efectele protectoare ale dezvoltării celulelor cardiace, care ar reduce efectele protectoare asupra celulelor cardiace. vasculopatia alogrefă (CAV). Acest obiectiv a stimulat dezvoltarea de noi dispozitive care sunt concepute pentru a proteja în continuare inima recoltată în timpul transportului prin circulație continuă fără sânge sau sisteme autologe cu perfuzie de sânge.32

Considerații chirurgicale

Cele mai frecvente două abordări chirurgicale pentru implantarea inimii donatorului sunt anastomozele biatriale și bicavale (Figura 54-3). Tehnica anastomozei biatriale a avut de multă vreme reputația de a fi simplă, sigură și reproductibilă; sunt realizate patru linii de sutură în atriul stâng, artera pulmonară, aortă și atriul drept. Tehnica anastomozei bicavale a fost introdusă la începutul anilor 1990 cu intenția de a reduce dimensiunea atrială dreaptă, de a minimiza distorsiunea inimii primitoare, de a păstra căile de conducere atrială și de a reduce regurgitarea tricuspidiană. Această procedură alternativă presupune cinci anastomoze: atriul stâng, artera pulmonară, aorta, vena cavă inferioară și vena cavă superioară. Deși nu a existat un studiu prospectiv care să stabilească superioritatea oricărei

tehnici, tehnica bicavală este acum efectuată mai des în Statele Unite, în primul rând pentru că pare să scadă nevoia de stimulatoare cardiace permanente la primitorii de transplant.37-39 Unii chirurgi au devenit din ce în ce mai interesați de tehnici pentru a minimiza insuficiența tricuspidiană ulterioară și au descris anuloplastia chirurgicală tricuspidiană efectuată4 concomitent cu transplantul tricuspidian.

FIGURA 54-3 Tehnici chirurgicale pentru transplantul cardiac. A, Tehnica standard Shumway (biatrială) de transplant de inimă ortotopică. B, Tehnica bicavală de transplant cardiac ortotopic. (Modificat din Al Khaldi A, Robbins RC. Noi direcții în transplantul cardiac. Annu Rev Med 2006;57:455)

Mulți candidați la transplant li s-au implantat dispozitive stimulatoare cardiace sau defibrilatoare cardiace în anii care au precedat nevoia de transplant. Aceste dispozitive sunt de obicei îndepărtate chirurgical la sfârșitul operației de transplant, după ce toracele a fost închis. De asemenea, intervenția chirurgicală anterioară pe inimă - cel mai frecvent, procedurile de bypass de arteră coronară - prelungește timpul necesar pregătirii primitorului pentru a primi inima donatorului și crește riscul de sângerare în timpul și după intervenția chirurgicală. Așa cum vârsta la momentul transplantului a crescut din 2000, la fel a crescut și numărul pacienților care au suferit o intervenție chirurgicală anterioară pe inimă. Cea mai importantă este faptul că numărul de pacienți care urmează să fie supuși transplantului cu VAD-uri instalate a crescut constant, astfel încât procedurile de transplant sunt mai riscante și duc la mai multe sângerări.41-46.

Cel mai frecvent motiv pentru eșecul de a înțărca un pacient cu transplant de inimă de la bypass cardiopulmonar este insuficiența cardiacă pe partea dreaptă, evidențiată de un debit cardiac scăzut, în ciuda creșterii presiunii venoase centrale. În domeniul chirurgical, se poate observa că camerele inimii drepte se dilată și se contractă slab. Ecocardiografia transesofagiană intraoperatorie (TEE) arată un ventricul drept dilatat, slab contractat și un ventricul stâng subumplut, care se contractă puternic. Funcția ventriculului drept poate fi îmbunătățită cu agenți inotropi și vasodilatatoare pulmonare, dar importanța prognostică a rezistenței vasculare pulmonare preoperatorii devine evidentă în primele ore după intervenție chirurgicală47-48.

MANAGEMENTUL POSTOPERATORII PRECOCE

Probleme cardiovasculare

În general, managementul primitorului transplantului de inimă la începutul intervenției chirurgicale nu diferă substanțial de cel după alte proceduri pe cord deschis, deși primitorul transplantului este în general debilitat după ce a suferit insuficiență cardiacă severă timp de

săptămâni sau luni înainte de operație. Beneficiarii de transplant cardiac merg adesea la intervenții chirurgicale cu hemodinamică profund perturbată și insuficiență renală semnificativă. Managementul postoperator trebuie întreprins cu o analiză atentă a producției de urină și a funcției renale, deoarece o creștere a nivelului de creatinine poate necesita o schimbare a regimului imunosupresor. Supraîncărcarea lichidă rezultată poate servi la supradistensia unui ventricul drept care se luptă. Mulți pacienți manifestă edem generalizat în prima săptămână după operație; cu toate acestea, în general răspunde la diureticele intravenoase. Alterările vasomotorii ale sistemului vascular periferic care duc la edem tisulare contribuie la această apariție.

Deoarece inima donatorului este denervată după implantarea chirurgicală, bradicardia este o problemă frecventă și ar trebui să fie disponibil un medicament P-agonist cu acțiune directă. Sondele de stimulare temporară sunt necesare pentru toți primitorii, deoarece majoritatea sunt dependenți de stimulatoare cardiace externe pentru un număr de zile după operație; 10% până la 15% dintre primitorii de transplant necesită un stimulator cardiac permanent.46 Recipienții de transplant cardiac au nevoie de obicei de sprijin cronotrop și inotrop pentru câteva zile în unitatea de terapie intensivă, timp după care perfuziile sunt înțărcate conform toleranței. Multe centre folosesc izoproterenol în acest scop din cauza lipsei efectelor vasoconstrictoare asupra sistemului vascular pulmonar. Agenții inhalatori au fost utilizați pentru a obține vasodilatație pulmonară selectivă la primitorii de transplant cardiac, în special la cei cu hipertensiune pulmonară preoperatorie. Oxidul nitric inhalat este un vasodilatator puternic care are un efect selectiv asupra vascularizației pulmonare datorită defalcării sale rapide în plămân.47 S-a demonstrat că administrarea de oxid nitric la primitorii de transplant de inimă cu hipertensiune pulmonară reduce rezistența vasculară pulmonară și îmbunătățește funcția ventriculului drept. Iloprost, un analog carbaciclin al prostaglandinei I2, poate fi aerosolizat și a fost administrat sub formă de inhalare pentru a trata hipertensiunea pulmonară severă. Agenții inhalați, administrați prin ventilator, sunt inițiați în sala de operație și continuați până la stabilizarea funcției ventriculare drepte.

Imunosupresie

Centrele de transplant cardiac din întreaga lume au abordări individuale ale managementului imunomodulării pentru primitorii de transplant, astfel încât inima donatorului să nu fie respinsă. Toate centrele aderă la principiul că niciun pacient care urmează un transplant de inimă nu prezintă un risc scăzut de respingere. În schimb, este mai adecvat să se stratifice pacienții ca cei cu risc mediu și cei cu risc ridicat de respingere ulterioară. Înainte de operația de transplant, pacienții cu risc crescut de respingere includ pe cei cu anticorpi preformați (de exemplu, pacienți sensibilizați), de obicei secundare unei intervenții chirurgicale anterioare care au necesitat transfuzii; paciente gravide; pacientii care asteapta pe dispozitive mecanice de asistenta circulatorie; și, eventual, pacienții afro-americani.43 În plus, este util să se caracterizeze pacienții ca având un risc mai mare de a dezvolta afecțiuni comorbide importante după transplant, inclusiv infecție, insuficiență renală acută sau agravarea diabetului, deoarece un regim imunosupresor poate fi necesar să

fie modificat în consecință. După transplant, un profil de risc poate fi adaptat suplimentar în funcție de informațiile retrospective de potrivire încrucișată și statutul de citomegalovirus al donatorului și al primitorului. Se elaborează astfel o strategie de imunosupresie pentru fiecare pacient pe baza riscului de respingere și a riscului de a dezvolta complicații importante ale terapiei medicamentoase imunosupresoare.1,49-52 Cu toate acestea, majoritatea regimurilor imunosupresoare încep cu utilizarea simultană a trei clase de medicamente: glucocorticoizi, inhibitori ai calcineurinei și agenți antiprolifere. Într-un subgrup de pacienți, echipele de transplant

Terapia de inducție în perioada perioperatorie

Terapia de inducție este o aplicare eterogenă a medicamentelor cu anticorpi perioperatori utilizate în combinație cu un regim imunosupresor de bază în transplantul de organe solide. Scopul final al inducției este de a inhiba numai celulele T care răspund la antigenul donor. Scopul tratamentului de inducție este ca primitorul să obțină o lipsă de răspuns imunologic la transplant în prezența unui sistem imunitar complet funcțional (toleranță specifică donatorului). Pentru această formă de terapie au fost utilizați atât anticorpi policlonali, cât și monoclonali; utilizarea lor depinde de instituție și de țară. Terapia de inducție este utilizată în prezent la aproximativ 40% dintre primitorii de transplant de inimă.53-55 Teoretic, agenții de inducție ar trebui să reducă rata globală de respingere, dar beneficiul lor principal în prezent pare să fie întârzierea respingerii celulare în primele 4 până la 8 săptămâni ale perioadei postoperatorii timpurii, când disfuncția renală este cea mai îngrijorătoare. Terapia de inducție poate permite utilizarea mai puțin agresivă a inhibitorilor de calcineurină, care ar economisi funcția renală inițial, în perioada cea mai vulnerabilă.

Medicamentele utilizate pentru inducție includ globuline antitimocitare (anticorpi policlonali) și anticorpul anti-CD3 OKT3 și antagoniștii receptorilor de interleukin-2 daclizumab și basiliximab (agenți monoclonali). OKT3 a fost utilizat pe scară largă ca inducție în trecut, dar practic a dispărut ca opțiune din cauza ratelor de respingere crescute ulterioare și a apariției limfoamelor.56 Globulinele antitimocitare sunt în prezent utilizate mai frecvent în primele 3 până la 7 sau chiar 14 zile după transplant, în ciuda unui deficit de date privind eficacitatea pacientilor cu transplant de cord. Utilizarea basiliximab a fost explorată în trei studii: unul în care medicamentul a fost comparat cu inducerea OKT357 și două în care basiliximabul a fost comparat cu placebo într-un design randomizat.58-59. În comparație cu placebo, a apărut o întârziere semnificativă a respingerii cu basiliximab, dar este posibil ca ratele de respingere tardivă să fi crescut. Sa constatat că basiliximabul nu este inferior globulinei antitimocite de iepure pentru prevenirea respingerii acute într-un studiu de 35 de pacienți.60 Daclizumab, în comparație cu lipsa inducției, a redus respingerea fără o creștere a mortalității. crossmatch retrospectiv îngrijorător), dar nu există încă date convingătoare în populația de primitori de transplant de inimă și ei sunt subiectul unei controverse considerabile.53,62,63.

Imunosupresie de întreținere

După cum sa menționat anterior, regimurile imunosupresoare încep cu utilizarea simultană a trei clase de medicamente: glucocorticoizi, inhibitori ai calcineurinei și agenți antiproliferativi. În perioada imediat postoperatorie se administrează parenteral, cu o trecere rapidă la formulări orale. Corticosteroizii sunt agenți antiinflamatori nespecifici care acționează în principal prin epuizarea limfocitelor. Pacienții primesc doze mari de steroizi inițial intravenos și apoi oral, care se reduc treptat în următoarele 6 luni; scopul este adesea retragerea completă a terapiei cu steroizi. În multe centre, steroizii sunt administrați cu câteva ore înainte de operația de transplant. Efectele secundare includ aspect cushingoid, hipertensiune arterială, dislipidemie, creștere în greutate cu obezitate centrală, formare de ulcer peptic și sângerare gastro-intestinală, pancreatită, modificări de personalitate, formarea cataractei, hiperglicemie care progresează spre diabet indus de steroizi și osteoporoză cu necroză avasculară a osului. Profilul advers bine-apreciat al corticosteroizilor a determinat dezvoltarea unui număr de strategii inovatoare pentru a le elimina cât mai curând posibil după operația de transplant. Corticosteroizii sunt, de obicei, medicamentul de primă alegere pentru tratarea respingerii acute.64-65

Există doi inhibitori ai calcineurinei: ciclosporină și tacrolimus. Principalul lor mecanism de acțiune implică legarea de proteine specifice pentru a forma complexe care blochează acțiunea calcineurinei, un participant cheie în activarea celulelor T. Inhibitorii calcineurinei servesc la blocarea căilor de transducție a semnalului responsabile pentru activarea celulelor T și B și, prin urmare, acționează în mod specific asupra sistemului imunitar și nu afectează alte celule cu proliferare rapidă. Efectele adverse critice și adesea limitative includ nefrotoxicitatea, la 40% până la 70% dintre pacienți, și hipertensiunea arterială cu dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi; ambele medicamente determină o incidență aproximativ echivalentă a acestor evenimente nefavorabile.64,66 Hirsutismul, hiperplazia gingivală și hiperlipidemia sunt mai frecvente cu ciclosporină, iar diabetul și neuropatia sunt mai frecvente cu tacrolimus. medicamente.64,65 Există niveluri terapeutice țintă pentru ambele medicamente; aceste obiective sunt, de asemenea, ajustate în lunile și anii următori după transplant. Nivelurile terapeutice au fost de obicei calculate cu probe de sânge minime, dar s-a demonstrat că concentrația de ciclosporină la 2 ore după administrare (C2) este un predictor mai precis al expunerii totale la ciclosporină. În Statele Unite, tacrolimus este acum disponibil în formulări generice; prin urmare, acest medicament tinde să fie inhibitorul de calcineurină de elecție în majoritatea centrelor.68,69 După cum sa discutat mai târziu, insuficiența renală progresivă este o limitare majoră a inhibitorilor de calcineurină, iar investigatorii continuă să exploreze metode pentru a minimiza utilizarea acestora sau a o retrage cu totul62,66.

Agenții antiproliferativi inhibă direct sau indirect expansiunea clonelor de celule T și B aloactivate. În această clasă, azatioprina a fost cel mai timpuriu agent utilizat și a servit drept pilon al imunosupresiei chiar înainte de utilizarea de rutină a ciclosporinei. În anii 2000, micofenolatul de mofetil a înlocuit azatioprina ca medicament antiproliferativ de primă linie; mai multe studii randomizate au demonstrat superioritatea sa față de azatioprină.70-73 Micofenolatul de mofetil este hidrolizat în acid micofenolic, care inhibă sinteza de novo de purină. Efectul advers major atât al azatioprinei, cât și al micofenolatului de mofetil este

leucopenia; utilizarea micofenolatului de mofetil poate fi limitată de diaree sau greață debilitantă. Este probabil ca combinația de micofenolat de mofetil și tacrolimus să potențeze efectele adverse individuale ale acestora.

Sirolimus (numit adesea rapamicin) și everolimus sunt doi agenți mai noi care blochează activarea celulelor T după stimularea autocrină de către interleukina-2. De asemenea, se știe că inhibă proliferarea celulelor endoteliale și a fibroblastelor. Acțiunea lor o completează pe cea a inhibitorilor de calcineurină și atât sirolimus, cât și everolimus au fost utilizați ca agenți imunosupresivi de întreținere, ca alternative la agenții imunosupresori standard și ca medicamente de salvare pentru respingere. Sirolimus, o țintă a inhibitorului rapamicinei (mTOR) la mamifere, s-a dovedit că încetinește progresia CAV cu boala stabilită74-76 și s-a demonstrat că everolimus reduce atât respingerea acută, cât și CAV77. mai puțină dezvoltare ulterioară a CAV.72,73 Deoarece medicamentele inhibă proliferarea fibroblastelor, acestea pot provoca

dificultăți semnificative cu vindecarea rănilor și majoritatea centrelor nu le folosesc ca terapie inițială imediat după operația de transplant. Medicamentele au fost, de asemenea, asociate cu dezvoltarea unor revărsări pericardice semnificative. Sirolimus a fost din ce în ce mai utilizat pentru a înlocui inhibitorii calcineurinei ca strategie pentru ameliorarea disfuncției renale sau pentru a inversa hipertrofia ventriculară stângă.00-78-79.

Utilizarea îndelungată a combinației de întreținere de ciclosporină, azatioprină și steroizi a fost contestată într-un număr de studii. Tacrolimus plus micofenolat de mofetil și tacrolimus plus sirolimus au fost comparați cu ciclosporină plus micofenolat de mofetil într-un studiu multicentric.71 Rata globală de supraviețuire la un an nu a diferit între cele trei regimuri, dar a existat un respingere mai puțin semnificativă statistic, cu sau fără compromis hemodinamic, cu tacrolimus plus mycofenolat mofetil plus mycofenolat mofetil, decât cu tacrolimus mofetil plus mycofenolat mofetil. micofenolat de mofetil. În general, pacienții care au luat tacrolimus plus micofenolat de mofetil au avut o funcție renală și niveluri de trigliceride mai bune la 1 an. Acest studiu a fost esențial în promovarea tacrolimusului ca inhibitor primar al calcineurinei utilizat în întreaga lume. Cercetătorii din studiile ulterioare au explorat utilizarea conversiei unui inhibitor de calcineurină în sirolimus sau everolimus pentru un efect de economisire a rinichilor.80 Din păcate, multe dintre aceste abordări mai noi sunt implementate fără beneficiul unor studii riguroase, controlate.

Alte probleme potențiale de management perioperator

În plus față de problemele postoperatorii comune întâlnite după intervenția chirurgicală pe inimă, pacientul transplantat este frecvent debilitat și poate fi subnutrit, în special dacă el sau ea nu a fost susținut de un VAD. Problemele referitoare la reabilitarea exercițiului fizic și nutriția pot fi consumatoare de timp pentru echipa de transplant și provocatoare pentru pacient și familie. Depresia la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică este o apariție

obișnuită și nu este imediat atenuată prin procedura de transplant.81-83 În plus, labilitatea emoțională marcată este frecventă la primitori și este agravată de dozele mari de steroizi utilizate. Ca urmare, echipele de transplant de inimă de succes trebuie să se concentreze pe mai mult decât pe nevoile fizice ale noului beneficiar de transplant. Ocazional, stresul așteptării pentru transplant epuizează adesea familia de resurse financiare și de rezistență emoțională. Pe de altă parte, pacienții sunt adesea reabilitați mult mai repede dacă li s-a lăsat timp să se recupereze din sindromul de insuficiență cardiacă prin utilizarea suportului VAD înainte de a primi transplantul. Este esențial ca un centru de transplant să aibă terapeuți fizici, nutriționiști și asistenți sociali sau psihologi dedicați care să poată acționa în comun pentru a aborda aceste probleme noncardiovasculare.

MANAGEMENTUL CRONIC AL PRINCIPATORULUI DE TRANSPLANT CARDIAC

Respingere

Respingerea implică leziuni cardiace mediate de celule sau anticorpi care rezultă din recunoașterea alogrefei cardiace ca non-self. Acest proces este clasificat în trei tipuri majore de respingere, conform criteriilor histologice și imunologice: hiperacută, acută și cronică.49,84-87 Respingerea hiperacută rezultă atunci când o pierdere bruscă a funcției alogrefei are loc în câteva minute până la ore după restabilirea circulației în inima donatorului; este rar în transplantul modern. Fenomenul este mediat de anticorpi preexistenți la antigenele alogene de pe celulele endoteliale vasculare ale organului donor, ceea ce este acum evitat cu tehnicile actuale de tipare HLA. Acești anticorpi fixează complementul care favorizează tromboza intravasculară. Ulterior, vascularizația grefei este obturată rapid și apare o eșec rapid și copleșitor a grefei cardiace.

Respingerea celulară acută sau respingerea mediată celular este un răspuns inflamator mononuclear, predominant limfocitar, care este îndreptat împotriva inimii donatorului, apare cel mai frecvent din prima săptămână până la câțiva ani după transplant și apare la până la 40% dintre pacienți în primul an după intervenție chirurgicală. Evenimentul cheie atât în inițierea, cât și în coordonarea răspunsului de respingere este activarea celulelor T, moderată de interleukina-2, o citokină. Interleukina-2 este produsă de celulele CD4 și, într-o măsură mai mică, de celulele CD8 și exercită atât un răspuns autocrin, cât și un răspuns paracrin. Spre deosebire de transplanturile renale și hepatice, transplanturile cardiace nu au markeri serologici de încredere pentru respingere. Prin urmare, biopsia endomiocardică rămâne „standardul de aur” pentru diagnosticul de respingere acută. Biopsia se efectuează prin abord transjugular săptămânal și apoi la două săptămâni timp de câteva luni; biopsia lunară continuă timp de 0 până la 12 luni în multe programe și ani după aceea în unele. Respingerea mediată de celule este clasificată conform unui sistem universal agreat care este revizuit periodic (Tabelul 54-1).88

Factorii de risc pentru respingerea precoce includ vârsta mai tânără a primitorului, sexul feminin, donatorul de sex feminin, statutul serologic pozitiv pentru citomegalovirus, infecțiile anterioare, rasa primitorului afro-american și numărul de nepotriviri HLA.43,89 Cel mai important este faptul că pacienții care nu își iau sau nu tolerează medicamentele

imunosupresoare, în special la începutul cursului postoperator, prezintă un risc celular sever sau recurent de respingere. Apariția unuia sau mai multor episoade de respingere tratată în primul an este un factor de risc atât pentru mortalitatea la 5 ani, cât și pentru dezvoltarea bolii coronariene de transplant.90 De asemenea, tratamentul pentru respingerea acută în primele 0 luni după transplant contribuie la o reabilitare globală mai lentă a pacientului.

Agresivitatea tratamentului pentru respingerea mediată celular depinde de gradul biopsiei, corelația clinică, factorii de risc ale pacientului, istoricul de respingere, durata de timp după transplant și dacă nivelurile țintă ale medicamentelor imunosupresoare sunt atinse. De exemplu, o respingere moderată precoce asimptomatică la un pacient la scurt timp după transplant care a atins cel puțin niveluri țintă de imunosupresoare sau care are unul sau mai mulți factori de risc pentru respingere precoce ar fi tratată mai agresiv decât un pacient cu risc scăzut de respingere fără antecedente de respingere mediată celular.

O altă formă de respingere acută este respingerea acută umorală sau respingerea mediată de anticorpi (AMR), care apare la câteva zile până la săptămâni după transplant și este inițiată de anticorpi mai degrabă decât de celulele T. Aloanticorpii sunt direcționați împotriva HLA donatorului sau antigenele celulelor endoteliale. AMR este o complicație gravă după transplantul cardiac și se manifestă ca disfuncție a grefei sau anomalii hemodinamice în absența apariției rejetului celular pe probele de biopsie. AMR este acum recunoscută ca o entitate clinică distinctă și au fost stabilite criterii histopatologice și imunologice stricte pentru diagnosticul său (Tabelul 54-2).88,91 Testări ulterioare, inclusiv colorarea imunofluorescentă a țesutului miocardic special pregătit, sunt adesea necesare pentru a elucida prezența AMR și este o considerație importantă pentru evaluarea transplantului ventricular stâng la primitorii cu transplant. Markerii patologici ai AMR identificabili în țesutul biopsiei endomiocardice includ depozite de imunoglobulină M, imunoglobulină G sau complement în microvasculară sau miocite. Anticorpii cu specificitate pentru antigenele non-HLA de pe grefă pot fi prezenți și în circulație, iar prezența lor ar trebui să susțină diagnosticul de RAM. Pacienții cu cel mai mare risc pentru AMR sunt femeile, pacienții cu o valoare ridicată a screening-ului PRA și pacienții cu o potrivire încrucișată pozitivă. Se estimează că AMR semnificativă apare în

aproximativ 7% dintre pacienți, dar acest număr poate ajunge până la 20%. Deoarece testele de anticorpi devin din ce în ce mai precise, AMR va fi probabil recunoscută mai des, cu o nevoie corelată de algoritmi de tratament mai noi.84-92-93.

Respingerea cronică sau eșecul tardiv al grefei este o deteriorare ireversibilă, treptată a funcției grefei, care apare în multe alogrefe la luni până la ani după transplant. Conceptele actuale sugerează că disfuncția inimii donatorului în stadiile cronice ale imunosupresiei de întreținere este legată de respingerea cronică, este mediată de anticorpi sau este un rezultat al pierderii progresive a grefei din ischemie. Ultimul proces se caracterizează prin îngroșarea intimală și fibroză care duc la ocluzia luminală a vascularizației grefei; este adesea denumită „CAV" sau boala de artere coronare de transplant. O abordare a gestionării disfuncției

nespecifice a grefei (Figura 54-4) se concentrează în primul rând pe diagnosticul AMR, spre deosebire de prezența CAV.94

Atenția s-a concentrat și asupra metodelor neinvazive de detectare a respingerii. Testele de expresie genetică au fost dezvoltate prin identificarea unui număr de markeri de gene candidate dintr-un grup de peste 25.000 de gene de interes prin utilizarea tehnologiei matricei de gene-cipuri. Ulterior, tehnologiile de reacție în lanț a polimerazei (PCR) în timp real sunt utilizate în sângele periferic pentru a identifica un model de activare a genei care poate fi corelat cu respingerea alogrefei. Un astfel de test este disponibil pentru uz clinic, dar nu este încă clar cum informațiile obținute pot fi utilizate cel mai bine într-o gamă largă de primitori de transplant.95

Infecţie

În ciuda progreselor în managementul imunosupresor, o consecință nefastă majoră rămâne apariția infecțiilor care pun viața în pericol. Infecțiile provoacă aproximativ 20% din decese în primul an după transplant și continuă să fie o cauză comună de morbiditate și mortalitate de-a lungul vieții primitorului. Cele mai frecvente infecții în prima lună după intervenție chirurgicală sunt infecțiile nosocomiale, bacteriene și fungice legate de ventilația mecanică, cateterele și locul chirurgical. Ratele de mortalitate sunt cele mai ridicate pentru infecțiile fungice, urmate de cele pentru infecțiile cu protozoare, bacterii și virale. Speciile Aspergillus și Candida reprezintă cele mai frecvente infecții fungice după transplantul de inimă. În plus, un număr mai mare de infecții de orice tip în timpul primei luni după transplant crește riscul unei infecții fatale ulterioare cu citomegalovirus, o respingere (deoarece imunodepresia trebuie redusă frecvent pentru a trata infecția) sau o spitalizare prelungită. Infecțiile virale, în special citomegalovirusul, pot spori imunosupresia, ceea ce duce la infecții oportuniste suplimentare. În consecință, fiecare echipă de transplant cardiac trebuie să dezvolte un regim profilactic împotriva citomegalovirusului, Pneumocystis.

FIGURA 54-4 Algoritm de diagnostic pentru disfuncția nespecifică a grefei. AMR, respingere mediată de anticorpi; CMR, respingere mediată de celule; ISHLT, Societatea Internațională de Transplant de Inimă și Plămân; TCAD, transplant de boală coronariană. (De la Jessup M, Brozena S. Strategii de ultimă oră pentru imunosupresie. Curr Opin Organ Transplant 2007;12:536-42.)

carinii, virusul herpes simplex și speciile care cauzează candidoză orală care urmează să fie utilizate în primele 6 până la 12 luni după transplant. Ganciclovirul profilactic intravenos sau valganciclovirul oral este, în general, administrat pentru perioade variabile de timp la primitorul seronegativ pentru citomegalovirus al unei inimi de la un donator seropozitiv pentru citomegalovirus. Regimurile optime de profilaxie și calendarul nu au fost complet

standardizate, iar unele dintre deciziile care trebuie luate cu privire la profilaxie sunt prezentate în Tabelul 54-3.96 Necesitatea profilaxiei de rutină, totuși, a rezistat testului timpului. Regimul crește substanțial numărul de medicamente luate și potențialele interacțiuni medicamentoase pe care le poate experimenta primitorul. Unele dintre interacțiunile medicamentoase importante sunt enumerate în Tabelul 54-4.64-65.97

Complicații medicale și afecțiuni comorbide

Complicațiile după transplantul cardiac reflectă, parțial, starea premorbidă a majorității primitorilor de transplant care au boli vasculare și alte afecțiuni medicale semnificative. După 5 ani, peste 90% dintre primitori au hipertensiune arterială, cel puțin 80% au hiperlipidemie și mai mult de 30% dintre pacienți au diabet (Tabelul 54-5).7 În fiecare an după transplant, un număr mai mare de pacienți dezvoltă CAV semnificativ clinic, care este limitarea majoră a supraviețuirii după transplant. Aproape 30% dintre beneficiari au CAV la 5 ani, iar cel puțin jumătate o fac la 10 ani. La fel, insuficiența renală progresivă este o problemă insidioasă care a fost abordată abia din aproximativ 2007 prin protocoale de substituție pentru limitarea administrării inhibitorilor de calcineurină78,98.

^ Programul de imunizare recomandat pentru adulți: Statele Unite, 2010*. Ann Intern Med. 152:36-39. Screening pentru cancerul de sân: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2009;151:716-726. Ghid clinic: screening pentru cancerul ovarian: Recomandări și justificare. Ann Intern Med. 1994;121:141-142. Ghid clinic: Partea I: Tehnica sugerată pentru testarea sângelui ocult fecal și interpretarea în screening-ul cancerului colorectal. Ann Intern Med. 1997;126:808-810. Ghid clinic: Partea III: Screening pentru cancerul de prostată. Ann Intern Med. 997;126:480-484.

Transplantul cardiac

Malignitate

Amploarea supraimunosupresiei la mulți primitori de transplant este ilustrată de predicția unei incidențe de 30% până la 40% a neoplaziei la primitorii de transplant din 1980. Riscul de malignitate fatală crește progresiv în anii de după transplant și există un risc substanțial mai mare la pacienții imunodeprimați decât în populația normală. Boala limfoproliferativă posttransplant și cancerul pulmonar sunt cele mai frecvente afecțiuni maligne fatale (Tabelul 54-6).7

Factorii de risc pentru malignitate sunt multifactoriali și includ imunoreglarea afectată, un efect sinergic cu alți agenți cancerigeni, cum ar fi expunerea la nicotină sau la lumină ultravioletă și cauze oncogene precum virusul Epstein-Barr și virusul papiloma. Cantitatea cumulativă de imunosupresie este corelată pozitiv cu riscul de malignitate. Incidența bolilor limfoproliferative, a cancerelor de piele și de buze și a sarcomului Kaposi este deosebit de mare. Bolile maligne reprezintă 24% din decese după 5 ani. În consecință, așa cum este ilustrat în Tabelul 54-4, echipele de transplant trebuie să se asigure că primitorul

transplantului este testat în mod adecvat în mod regulat pentru dezvoltarea cancerului.99,100.

Diabet

Pacienții care dezvoltă diabet zaharat nou debut după transplant au un risc crescut de morbiditate și mortalitate. Dovezile acumulate sugerează că rezultatele pe termen lung,

CH 54

inclusiv supraviețuirea pacientului și supraviețuirea grefei, pot fi afectate negativ. Diabetul cu debut nou se caracterizează prin scăderea secreției de insulină a celulelor B și creșterea rezistenței la insulină secundară efectelor imunodepresiei. Multe cazuri de diabet nou debut sunt atribuite steroizilor în doze mari utilizate timpuriu după operația de transplant, dar acum se apreciază că și inhibitorii calcineurinei joacă un rol important. Funcția afectată a celulelor B pare a fi mecanismul principal care stă la baza inducerii diabetului zaharat de către inhibitorii de calcineurine.101-102.

Factorii de risc pentru dezvoltarea diabetului zaharat după transplant includ obezitatea, vârsta crescută, antecedentele familiale de diabet zaharat, toleranța anormală la glucoză și descendența afro-americană sau hispanica. Tendințele în schimbare în demografia beneficiarilor de transplant, cum ar fi vârsta crescută și indicele de masă corporală crescut, sugerează că pacienții actuali pot prezenta un risc mai mare de diabet nou debut decât au fost pacienții anteriori. Într-un studiu, primitorii de transplant cu vârsta peste 45 de ani au avut de 2,9 ori mai multe șanse de a deveni diabetici după transplant.102 Indicele de masă corporală mai mare crește riscul de rezistență la insulină, iar steroizii pot provoca intoleranță la glucoză, rezistență la insulină și hiperglicemie sinceră. Pacienții afro-americani sunt mai predispuși să dezvolte diabet zaharat nou debut, indiferent de imunodepresia utilizată, dar sunt deosebit de susceptibili după tratamentul cu tacrolimus.04'97 Din păcate, există date foarte slabe despre medicamentele specifice care trebuie utilizate în managementul pacienților cu diabet nou debut după transplantul cardiac.

Hipertensiune arterială

Excesul de risc de hipertensiune arterială este legat în primul rând de utilizarea inhibitorilor de calcineurină, atât din cauza efectelor directe ale medicamentelor asupra rinichilor, cât și din cauza insuficienței renale asociate, care este, de asemenea, foarte răspândită. Incidența hipertensiunii poate fi mai mică cu tacrolimus decât cu ciclosporină.103 Creșterea tensiunii arteriale în această populație se caracterizează printr-un ritm circadian perturbat fără scăderea normală a tensiunii arteriale nocturne și cu o povară hipertensivă mai mare de 24 de ore. Hipertensiunea posttransplant este dificil de controlat și adesea necesită o combinație a mai multor agenți antihipertensivi.

Insuficiență renală

Într-un registru mare de aproape 70.000 de primitori de transplant de organe solide nonrenale, riscul de a dezvolta insuficiență renală cronică a fost de 10% la 10 ani.104 Au fost postulate diverse cauze pentru insuficiența renală precoce asociată cu inhibitorii de calcineurină, inclusiv vasoconstricția arteriolară renală mediată direct de inhibitorii calcineurinei, creșterea nivelurilor de enodotrină și scăderea puternică a vasoconstrictorului producția de oxid și modificări ale capacității rinichilor de a se adapta la modificările tonicității serului. Până la începutul anilor 2000, insuficiența renală, odată prezentă, a progresat inexorabil spre insuficiență renală. Un număr de noi studii sunt în desfășurare pentru a evalua efectele înlocuirii unui inhibitor mTOR (sirolimus sau everolimus) cu un inhibitor de calcineurină asupra funcției renale și asupra episoadelor de respingere.78,98

Hiperlipidemie

Hiperlipidemia apare la fel de frecvent la primitorii de transplant ca și la populația generală. Preocuparea a fost că, în multe studii, hiperlipidemia a fost asociată cu dezvoltarea CAV, a bolii cerebrovasculare și vasculare periferice și cu morbiditatea și mortalitatea aferente acestor tulburări vasculare. În mod obișnuit, nivelul colesterolului total, al lipoproteinelor cu densitate scăzută (LDL) și al trigliceridelor crește cu 3 luni după transplant și, în general, scad oarecum după primul an. O serie de medicamente utilizate în mod obișnuit după transplant contribuie la hiperlipidemia observată. Corticosteroizii pot duce la rezistența la insulină, creșterea sintezei de acizi grași liberi și creșterea producției de lipoproteine cu densitate foarte mică. Ciclosporina crește colesterolul seric LDL și se leagă de receptorul LDL, ceea ce îi scade disponibilitatea de a absorbi colesterolul din sânge; tacrolimus cauzează probabil mai puțină hiperlipidemie. Sirolimusul și micofenolatul de mofetil au, de asemenea, efecte nefavorabile asupra nivelului lipidelor. S-a demonstrat că sirolimusul în doze crescânde are ca rezultat creșterea proeminentă a nivelurilor de trigliceride.04,97.

Terapia hipolipemiantă cu orice statină sau cu inhibitor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductază a fost puternic asociată cu o îmbunătățire marcată a supraviețuirii la un an în registrul lipidelor de transplant cardiac. CAV,43,100, în timp ce studiile în transplantul de rinichi nu au susținut această constatare. Cu toate acestea, nici un studiu sau date pe termen lung la această populație nu au demonstrat rezultate îmbunătățite cu scăderea nivelurilor de colesterol LDL la o țintă specifică cu terapie cu statine în doze mai puternice sau mai mari. Statinele sunt metabolizate diferit, unele de către citocrom

ciproheptadina (CYP) 3A4 și unele de către CYP2C9, iar altele sunt metabolizate printr-un mecanism non-CYP în ficat. Astfel, trebuie utilizată prudență în administrarea medicamentelor cu statine dincolo de dozele utilizate în studiile randomizate cu simvastatină și pravastatina.97 Echipele de transplant trebuie să dezvolte o strategie coerentă privind obiectivul și dozele țintă de statine la primitorii lor de transplant.

Vasculopatia alogrefă cardiacă

Dezvoltarea CAV rămâne cea mai descurajatoare complicație pe termen lung a transplantului de inimă; rata anuală de incidență este de 5% până la 10%. Prognosticul primitorilor de transplant cardiac este determinat în mare măsură de apariția CAV; după primul an postoperator, CAV devine din ce în ce mai răspândită ca cauză de deces. CAV se poate dezvolta încă de la 3 luni după transplant și este detectată angiografic în 20% din grefe la 1 an și în 40% până la 50% la 5 ani.107-108 Spre deosebire de leziunile excentrice observate în boala ateromatoasă, CAV rezultă din proliferarea neointimă a celulelor musculare netede vasculare, astfel încât este un proces generalizat. În mod obișnuit, afecțiunea este caracterizată prin îngustarea concentrică care afectează întreaga lungime a arborelui coronar, de la segmentele epicardice până la segmentele intramiocardice, ceea ce duce la reducerea rapidă, tăierea și obliterarea vaselor de ramuri de ordinul trei. Majoritatea pacienților afectați nu prezintă simptome anginoase din cauza denervației arterelor coronare. Prima manifestare clinică a CAV poate include ischemie și infarct miocardic, insuficiență cardiacă, aritmie ventriculară sau moarte subită cardiacă.

Cauzele CAV sunt multifactoriale. Riscul de CAV crește pe măsură ce numărul de nepotriviri HLA și numărul și durata episoadelor de respingere cresc. Diferiți factori non-imunologici au fost asociați cu dezvoltarea CAV, inclusiv infecția cu citomegalovirus a primitorului, donatorului sau factorii primitorului (de exemplu, vârsta, sexul, diagnosticul înainte de transplant) și factorii legați de intervenția chirurgicală (leziunea de ischemie perfuzie). Factorii de risc clasici pentru bolile vasculare, cum ar fi fumatul, obezitatea, diabetul, dislipidemia și hipertensiunea, cresc, de asemenea, riscul de CAV.

Într-un efort de a detecta dezvoltarea CAV, echipele de transplant trebuie să elaboreze o abordare de screening pentru boala și, atunci când este găsită, să controleze progresia acesteia. Utilitatea angiografiei coronariene este limitată de faptul că CAV produce leziuni concentrice care afectează vasele distale și mici, adesea înainte de a deveni evidente în vasele epicardice principale. Ecografia intravasculară este în prezent cea mai sensibilă tehnică imagistică pentru studiul CAV precoce. Ecografia intravasculară oferă informații cantitative despre structura peretelui vasului și dimensiunile lumenului. O creștere a grosimii intimale de cel puțin 0,5 mm în primul an după transplant este un indicator sigur atât al dezvoltării CAV, cât și al mortalității la 5 ani.109,110 Cu toate acestea, invazivitatea crescută și costul ultrasonografiei intravasculare împiedică aplicarea sa pe scară largă. Ecocardiografia de stres cu dobutamina are sensibilitate ridicată (83-95%) și specificitate (între 53% și 91%) în comparație cu CAV angiografică și o specificitate chiar mai mare decât ultrasonografia intravasculară în

798 depistarea bolii.111 Majoritatea centrelor de transplant efectuează anual unul dintre aceste teste de screening pentru a evalua riscul I de apariție a noilor CAV.

Singurul tratament definitiv al CAV este o a doua procedură de transplant de inimă. Alte abordări, cum ar fi implantarea de stenturi coronariene și angioplastia, pot CH 54 să aibă rate ridicate de restenoză și este puțin probabil să fie eficiente din cauza naturii difuze a procesului.112-113 O altă abordare pentru prevenirea CAV este utilizarea pravastatinei și simvastatinei. Aceste medicamente reprimă eficient inducerea expresiei complexului major de histocompatibilitate clasa II (MHC-II) de către interferon-y și astfel inhibă proliferarea celulelor T. În plus, statinele au o influență directă asupra expresiei genelor pentru factorii de creștere care sunt esențiali pentru proliferarea celulelor musculare netede. Studiile controlate randomizate au arătat că ambele medicamente au ca rezultat niveluri semnificativ mai scăzute de colesterol, rate de supraviețuire îmbunătățite semnificativ, respingeri semnificativ mai puține severe și o incidență semnificativ mai scăzută a CAV.110-114 Nu este clar dacă alte medicamente cu statine au același beneficiu în această populație.

Cercetatorii au examinat din ce in ce mai mult eficacitatea sirolimusului si a everolimusului in prevenirea dezvoltarii sau progresiei CAV la pacientii cu transplant de inima. Rolul precis al celor două medicamente în imunosupresia de întreținere nu a fost încă determinat, dar ele sunt utilizate frecvent și au promisiunea de a reduce îngroșarea intimală coronariană odată ce CAV a fost detectată.107

Noi probleme de sănătate

Pacienții care așteaptă un transplant de inimă ar trebui să aibă o revizuire actualizată a imunizărilor, iar vaccinurile anuale împotriva gripei ar trebui încurajate ulterior, împreună cu vaccinul pneumococic periodic.115 Vaccinurile cu particule virale vii trebuie evitate de către primitorii de transplant imunocompromiși. În general, o vizită cuprinzătoare este programată la aniversarea procedurii de transplant, astfel încât problemele anuale să poată fi revizuite, dincolo de problemele cardiovasculare tipice abordate atât de frecvent în primul an. Acestea includ examinări amănunțite ale pielii și ale ochilor și examinări de screening recomandate, cum ar fi mamografia, colonoscopie și examinări rectale și pelvine, conform ghidurilor. Acesta este momentul oportun pentru a consolida necesitatea exercițiilor fizice regulate, a menținerii greutății corporale ideale, a abstinenței de la tutun și a moderației cu alcool. Examenul anual este, de asemenea, ocazia în care multe echipe de transplant caută mai atent prezența CAV.

În multe centre, primitorilor li se prescrie zilnic aspirină pentru a preveni continuarea bolilor vasculare, dar niciun studiu randomizat nu a evaluat beneficiile terapiei antiplachetare la primitorii de transplant de inimă. De asemenea, majoritatea primitorilor primesc vitamine, balsamuri de scaun, suplimente de fier și inhibitori ai pompei de protoni la începutul intervenției chirurgicale, în primul rând pe baza constatărilor empirice. Acestea fac parte din deciziile care trebuie luate pe o bază programatică pentru primitorul transplantului (vezi Tabelul 54-4).

Dezvoltarea osteoporozei este o problemă majoră în populația primitorilor de transplant, iar fracturile vertebrale sunt frecvente și au ca rezultat debilitare marcată; se iniţiază de obicei profilaxia cu calciu și vitamina D. Cel puțin 50% dintre pacienți înainte de transplant

au dovezi de osteopenie, iar osteoporoza este frecventă în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă avansată.116 Glucocorticoizii administrați după operația de transplant contribuie major la pierderea osoasă suplimentară; cea mai mare parte a pierderii osoase are loc în primele 6 până la 12 luni.

Depresia, o constatare comună la pacienții cu insuficiență cardiacă, apare la până la 25% dintre primitorii de transplant și poate interfera remarcabil cu o recuperare satisfăcătoare. Pot fi prescrise un număr de antidepresive, dar trebuie luat în considerare potențialul de interacțiuni adverse medicamentoase (vezi Tabelul 54-5). Gestionarea gutei poate fi, de asemenea, dificilă din cauza interacțiunilor medicamentoase. Colchicina poate crește riscul de mioneuropatie, iar medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene provoacă adesea agravarea insuficienței renale și hiperkaliemie. Alopurinolul și azatioprina administrate împreună pot provoca neutropenie care pune viața în pericol. Astfel, primitorii de transplant trebuie instruiți să discute despre orice medicamente noi care li se prescriu cu echipa de transplant înainte de a lua aceste medicamente.64-97-117

Medicii din afara centrului de transplant pot fi reticenți în a avea grijă de beneficiarul transplantului de inimă, ceea ce complică gestionarea cuprinzătoare a acestor pacienți. În mod ideal, medicii primari ar putea oferi o intervenție foarte importantă și timpurie, care ar putea salva vieți. Cele mai frecvente erori făcute de medicii de trimitere care nu cunosc procedurile normale de transplant sunt prescripțiile de medicamente noi care au ca rezultat interacțiuni adverse medicamentoase (vezi Tabelul 54-5). Ambii inhibitori ai calcineurinei sunt metabolizați în ficat de sistemul enzimatic al citocromului P-450. Activitatea acestui sistem este influențată de disfuncția hepatică. Inductorii CYP3A4 includ amiodarona, rifampicina și fenitoina; aceste medicamente au potențialul de a reduce nivelurile inhibitorilor de calcineurină. Agenții care inhibă CYP3A4 și, de asemenea, cresc nivelurile regimului de imunosupresie, includ antifungice, antibacteriene macrolide, antagoniști ai canalelor de calciu și sucul de grapefruit.117

Medicii trebuie să utilizeze un indice mai mare de suspiciune atunci când evaluează posibilitatea de infecție la un primitor de transplant, care trebuie să fie întotdeauna considerat o gazdă imunocompromisă. Medicii neobișnuiți să îngrijească primitorii de transplant predispuși la infecții pot rata din neatenție o manifestare importantă a unei boli infecțioase, mai ales la începutul cursului posttransplant. Din nou, comunicarea cu echipa de transplant ar trebui încurajată ca o strategie de prevenire a acestor probleme și a nenumăratelor alte probleme.

REZULTATE DUPĂ TRANSPLANTUL DE INIMA

Supraviețuire

Figura 54-5 prezintă cele mai recente date de la Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân cu privire la supraviețuirea globală la transplant.7 În timpul primului an după transplant, cauzele timpurii de deces sunt eșecul grefei, infecția și respingerea, cu o rată globală de supraviețuire la un an de 87%. Interesant este că, deși abordările la nivel

mondial pentru gestionarea beneficiarilor de transplant cardiac sunt substanțial diferite de la un centru la altul, rezultatele sunt surprinzător de similare. Ratele de supraviețuire la 5, 10 și 15 ani după transplantul de inimă au fost foarte comparabile în două centre: unul din Nantes, Franța100 și unul din Utrecht, Țările de Jos (Figura 54-6).118 Într-adevăr, acest fenomen de rezultate similare, în ciuda diferențelor marcate în ceea ce privește strategia generală de management anti-testament, poate fi considerată ca o strategie de management anti-programatic. Eșecul grefei nespecifice a reprezentat 41% din decesele în primele 30 de zile după transplant, în timp ce infecția cu noncitomegalovirus a fost cauza principală de deces în primul an. După 5 ani, CAV și eșecul tardiv al grefei (31% împreună), malignitatea (24%) și infecția cu noncitomegalovirus (10%) au fost cele mai importante cauze de deces.18,44,119.

Rezultate funcționale

Până în primul an după operația de transplant, 90% dintre pacienții supraviețuitori raportează nicio limită funcțională și aproximativ 35% revin la muncă.120 Aceste statistici se pot schimba

□ Nantes □ Utrecht

FIGURA 54-6 Ratele generale de supraviețuire la 5, 10 și 15 ani după transplantul de inimă în Nantes, Franța și Utrecht, Țările de Jos. Rețineți că rezultatele în cele două țări sunt similare. (Date de la Roussel JC, Baron O, Perigaud C și colab. Rezultatul transplanturilor de inimă cu 15 până la 20 de ani în urmă: supraviețuirea grefei, morbiditatea post-transplant și factorii de risc pentru mortalitate. J Heart Lung Transplant 2008;27:486-493; și Tjang YS, van der Heijden GJ, analiză de la transplantul cardiac și colab. analiza a 1290 de cazuri într-un singur centru Eur J Cardiothorac Surg 2008;33:856-861.)

pe măsură ce demografia primitorilor de transplant cardiac evoluează. Există numeroase provocări pentru rezultate funcționale optime, dintre care nu în ultimul rând sunt nerambursarea programelor de reabilitare cardiacă de către mulți plătitori terți din Statele Unite și reticența multor angajatori din SUA de a angaja supraviețuitori de transplant. Adaptarea la viața după transplant implică o varietate de factori pretransplant, inclusiv durata bolii pacientului, personalitatea, inteligența, sprijinul social și bunăstarea financiară.

Procedura de transplant cardiac reduce semnificativ presiunile de umplere cardiacă observate la primitor înainte de transplant și mărește debitul cardiac. În timpul efortului, debitul cardiac maxim poate fi anormal, ca urmare a denervației, funcției atriale limitate, complianței miocardice scăzute din respingere sau leziuni ischemice și nepotrivire a dimensiunii donatorului.121 O mare parte din această anomalie hemodinamică poate fi normalizată cu exerciții fizice regulate. Aproximativ 10% până la 15% dintre primitori

dezvoltă un răspuns cronic de tip restrictiv în timpul exercițiilor fizice, care poate produce oboseală și dificultăți de respirație. În absența inervației parasimpatice care scade în mod normal ritmul cardiac, ritmul cardiac în repaus al unui beneficiar este de obicei de 90 până la 115 bătăi pe minut. De asemenea, p-blocantele pot afecta și mai mult răspunsul la efort la primitorii de transplant și nu ar trebui să fie terapia de primă linie pentru hipertensiune la această populație.

DIRECȚII VITORIALE

Transplantul cardiac este una dintre multiplele opțiuni terapeutice concurente pentru tratarea insuficienței cardiace avansate, inclusiv „destinația" sau suportul circulator mecanic permanent (vezi capitolul 56). Pe măsură ce terapiile mai noi, cum ar fi transplantul de celule (vezi capitolul 51) și dispozitivele mecanice permanente mai bune, devin disponibile, rolul transplantului de inimă va trebui să fie redefinit ca terapie de elecție. Mai mult, rentabilitatea procedurii de transplant va scădea dacă 40% până la 50% dintre pacienți necesită un VAD preoperator. Este posibil ca alocarea organelor să fie nevoie să fie reconsiderată în această eră a tipării HLA rapide și a potrivirii încrucișate virtuale.

Un regim imunosupresor ideal pentru transplantul cardiac va preveni respingerea celulară, va întârzia dezvoltarea CAV, nu are nefrotoxicitate și va produce o morbiditate neglijabilă în ceea ce privește boala limfoproliferativă și infecțiile oportuniste. Dezvoltarea strategiilor de economisire a rinichilor la primitorii de transplant este una dintre cele mai semnificative provocări terapeutice. Aceasta și alte modificări ale regimului standard trebuie explorate în studiile viitoare. Trebuie stabilite rețele de testare pentru a investiga unele dintre aceste idei sau terapii mai noi, pentru a facilita cercetarea în această populație fragilă.

În Statele Unite, există acum o subspecialitate secundară recunoscută în medicină, în special pentru cardiologii care doresc să dobândească experiență în îngrijirea pacientului cu transplant de inimă.124 Pregătirea chirurgicală a permis creșterea abilității necesare pentru a gestiona o gamă largă de dispozitive mecanice de sprijin circulator utilizate pentru a susține pacientul cu insuficiență cardiacă avansată. Mecanismele de finanțare a pregătirii prelungite a acestor specialiști în transplant și a altor personal în transplant trebuie găsite într-un sistem de sănătate din ce în ce mai sărac.

REFERINȚE

Hunt, SA și Haddad, F. (2008). Fața în schimbare a transplantului de inimă. J Am Coll Cardiol, 52, 587-598.

Hunt, SA (2006). Preluarea inimii—transplant cardiac trecut, prezent și viitor. N Engl J Med, 355, 231-235.

Butler, J., Khadim, G., Paul, KM, şi colab. (2004). Selectarea pacienților pentru transplant de inimă în era actuală a terapiei insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 43, 787-793.

Mehra, MR, Kobashigawa, J., Starling, R., et al. (2006). Criteriile de listare pentru transplantul de inimă: Ghidurile Societății Internaționale pentru Transplantul Inimii și Plămânilor pentru îngrijirea candidaților la transplant cardiac—2006. J Heart Lung Transplant, 25, 1024-1042.

Hansky, B., Vogt, J., Zittermann, A., et al. (2009). Terapia de resincronizare cardiacă: alternativă pe termen lung la transplantul cardiac? Ann Thorac Surg, 87, 432-438.

John, R. (2004). Managementul și selecția donatorilor pentru transplantul de inimă. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 16, 364-369.

Hertz, MI, Aurora, P., Christie, JD, et al. (2008). Registrul Societății Internaționale de Transplant de Inimă și Plămân: un sfert de secol de transplant toracic. J Heart Lung Transplant, 27, 937-942.

Goldberg, LR și Jessup, M. (2007). Un timp pentru a te naște și un timp pentru a muri. Circulation, 116, 360-362.

Levy, WC, Mozaffarian, D., Linker, DT și colab. (2009). Poate fi folosit modelul de insuficiență cardiacă Seattle pentru a stratifica riscul pacienților cu insuficiență cardiacă pentru o potențială terapie cu dispozitiv de asistare a ventriculului stâng? J Heart Lung Transplant, 28, 231-236.

Stevenson, LW, Pagani, FD, Young, JB și colab. (2009). Profilurile INTERMACS ale insuficienței cardiace avansate: imaginea curentă. J Heart Lung Transplant, 28, 535-541.

Simmonds, J., Burch, M., Dawkins, H., și colab. (2008). Transplantul cardiac după operația congenitală a inimii: îmbunătățirea rezultatelor și a obiectivelor viitoare. Eur J Cardiothorac Surg, 34, 313-317.

Mancini, DM, Eisen, H., Kussmaul, W., și colab. (1991). Valoarea consumului maxim de oxigen la efort pentru momentul optim al transplantului cardiac la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă. Circulation, 83, 778-786.

Lund, LH, Aaronson, KD, Mancini, DM și colab. (2005). Validarea consumului maxim de oxigen la efort și Scorul de supraviețuire a insuficienței cardiace pentru stratificarea în serie a riscului în insuficiența cardiacă avansată. Am J Cardiol, 95, 734-741.

Allen, LA, Rogers, JG, Warnica, JW și colab. (2008). Mortalitate ridicată fără ESCAPE: registrul pacienților cu insuficiență cardiacă care primesc catetere de arteră pulmonară fără randomizare. J Card Fail, 14, 661-669.

Nohria, A., Hasselblad, V., Stebbins, A., et al. (2008). Interacțiuni cardiorenale: perspective din studiul ESCAPE. J Am Coll Cardiol, 51, 1268-1274.

Chen, JM Russo, MJ, Hammond, KM și colab. (2005). Strategiile alternative ale listei de așteptare pentru transplantul cardiac maximizează utilizarea organelor donatoare. Ann Thorac Surg, 80, 224-228.

Tjang, YS, van der Heijden, GJ, Tenderich, G., și colab. (2008). Impactul vârstei primitorului asupra rezultatului transplantului de inimă. Ann Thorac Surg, 85, 2051-2055.

Weiss, ES, Nwakanma, LU, Patel, ND, et al. (2008). Rezultatele la pacienții cu vârsta peste 60 de ani supuși unui transplant de inimă ortotopic: o analiză a bazei de date UNOS. J Heart Lung Transplant, 27, 184-191.

Russo, MJ, Rana, A., Chen, JM, et al. (2009). Caracteristicile pacientului înainte de transplant și supraviețuirea după transplantul combinat de inimă și rinichi: o analiză a bazei de date United Network for Organ Sharing. Arch Surg, 144, 241-246.

Gill, J., Shah, T., Hristea, I., et al. (2009). Rezultatele transplantului simultan de inimă-rinichi în SUA: o analiză retrospectivă folosind date OPTN/UNOS. Am J Transplant, 9, 844-852.

Klotz, S., Wenzelburger, F., Stypmann, J., și colab. (2006). Hipertensiunea pulmonară reversibilă la candidații la transplant de inimă: a transplanta sau nu. Ann Thorac Surg, 82, 1770-1773.

Lorenz, KA, Lynn, J., Dy, SM și colab. (2008). Dovezi pentru îmbunătățirea îngrijirilor paliative la sfârșitul vieții: o revizuire sistematică. Ann Intern Med, 148, 147-159.

Kobashigawa, J., Mehra, M., West, L., și colab. (2009). Raport de la o conferință de consens privind pacientul sensibilizat care așteaptă un transplant de inimă. J Heart Lung Transplant, 28, 213-225.

Tait, BD, Hudson, F., Cantwell, L., și colab. (2009). Articol de recenzie: Tehnologia Luminex pentru detectarea anticorpilor HLA în transplantul de organe. Nefrologie, 14, 247-254.

Fuggle, SV și Martin, S. (2008). Instrumente pentru detectarea anticorpilor antigen leucocitar uman și aplicarea acestora la transplantarea pacienților sensibilizați. Transplant, 86, 384-390.

Vega, J., Moore, J., Murray, S., și colab. (2009). Transplantul de inimă în Statele Unite, 1998-2007. Am J Transplant, 9(Pt 2), 932-941.

Cleveland, JC, Jr., Grover, FL, Fullerton, DA, et al. (2008). Dispozitivul de asistență ventriculară stângă ca punte către transplant nu afectează negativ supraviețuirea la un an de transplant de inimă. J Thorac Cardiovasc Surg, 136, 774-777.

Hoercher, KJ, Nowicki, ER, Blackstone, EH și colab. (2008). Prognosticul pacienților scoși de pe lista de așteptare pentru transplant pentru îmbunătățirea medicală: implicații pentru alocarea și transplantul de organe pentru pacienții cu statutul 2. J Thorac Cardiovasc Surg, 135, 1159-1166.

Halpern, SD, Shaked, A., Hasz, RD, și colab. (2008). Informarea candidaților pentru transplant de organ solid despre factorii de risc ale donatorului. N Engl J Med, 358, 2832-2837.

Khasati, NH, Machaal, A., Barnard, J., et al. (2007). Selecția inimii donatorului: rezultatul donatorilor „inacceptabili". J Cardiothorac Surg, 2, 13.

Gupta, D., Piacentino, V., III, Macha, M., et al. (2004). Efectul vârstei mai în vârstă a donatorului asupra riscului de mortalitate după transplantul de inimă. Ann Thorac Surg, 78, 890-899.

Collins, MJ, Moainie, SL, Griffith, BP și colab. (2008). Conservarea și evaluarea inimii cu perfuzie cu mașină ex vivo: o cale de îmbunătățire a performanței grefei timpurii și de extindere a fondului de donatori. Eur J Cardiothorac Surg, 34, 318-325.

Mehra, MR (2008). Alogrefa cardiacă iese în fum: un îndemn la acțiune. Am J Transplant, 8, 737-738.

Rosendale, JD, Kauffman, HM, McBride, MA și colab. (2003). Managementul farmacologic agresiv al donatorului are ca rezultat mai multe organe transplantate. Transplant, 75, 482-487.

Zaroff, JG, Rosengard, BR, Armstrong, WF și colab. (2002). Raportul conferinței de consens: maximizarea utilizării organelor recuperate de la donatorul de cadavre: recomandări cardiace, 28-29 martie 2001, Crystal City, Va. Circulation (106), 836-841.

Kubrich, M., Petrakopoulou, P., Kofler, S., et al. (2008). Impactul disfuncției endoteliale coronariene asupra rezultatului advers pe termen lung după transplantul de inimă. Transplant, 85, 1580-1587.

Grande, AM, Gaeta, R., Campana, C., et al. (2008). Comparația abordării standard și bicavale în transplantul cardiac ortotopic: urmărire pe 10 ani. J Cardiovasc Med, 9, 493-497.

Morgan, JA și Edwards, NM (2005). Transplant cardiac ortotopic: comparație a rezultatului utilizând tehnici biatriale, bicavale și totale. J Card Surg, 20, 102-106.

Schnoor, M., Schafer, T., Luhmann, D., și colab. (2007). Bicaval versus tehnica standard în transplantul cardiac ortotopic: o revizuire sistematică și meta-analiză. J Thorac Cardiovasc Surg, 134, 1322-1331.

Fiorelli, AI, Stolf, NA, Abreu Filho, CA, et al. (2007). Anuloplastia tricuspidiană profilactică a donatorului în transplantul ortotopic de cord bicaval. Transplant Proceedings, 39, 2527-2530.

Christiansen, S., Klocke, A., Autschbach, R., et al. (2008). Trecut, prezent și viitor al suportului cardiac mecanic pe termen lung la adulți. J Card Surg, 23, 664-676.

Miller, LW, Pagani, FD, Russell, SD și colab. (2007). Utilizarea unui dispozitiv cu flux continuu la pacienții care așteaptă transplantul cardiac. N Engl J Med, 357, 885-896.

Kobashigawa, JA, Starling, RC, Mehra, MR și colab. (2006). Analiza retrospectivă multicentrică a factorilor de risc cardiovascular care afectează rezultatul pe termen lung al primitorilor de transplant cardiac de novo. J Heart Lung Transplant, 25, 1063-1069.

Marelli, D., Kobashigawa, J., Hamilton, MA, et al. (2008). Rezultatele pe termen lung ale transplantului de inimă la primitorii în vârstă. J Heart Lung Transplant, 27, 830-834.

Russo, MJ, Chen, JM, Sorabella, RA, et al. (2007). Efectul timpului ischemic asupra supraviețuirii după transplantul de inimă variază în funcție de vârsta donatorului: o analiză a bazei de date United Network for Organ Sharing. J Thorac Cardiovasc Surg, 133, 554-559.

Sezgin, A., Akay, TH, Ozcobanoglu, S., et al. (2008). Complicații legate de operație la pacienții cu transplant cardiac. Transplant Proceedings, 40, 255-258.

Novick, RJ (2009). Îngrijirea imediată postoperatorie a primitorului transplantului de inimă: pericole și triumfuri. Semin Cardiothorac Vasc Anesth, 13, 95-98.

Ramakrishna, H., Jaroszewski, DE și Arabia, FA (2009). Transplantul cardiac pentru adulți: o revizuire a managementului perioperator Partea I. Ann Card Anaesth, 12, 71-78.

Khush, KK, Valantine, HA, Khush, KK, și colab. (2009). Noi evoluții în terapia imunosupresoare pentru transplantul de inimă. Expert Opin EmergDrugs, 14, 1-21.

Mehra, MR, Uber, PA și Kaplan, B. (2006). Imunosupresia în transplantul cardiac: știință, bun simț și miezul problemei. Am J Transplant, 6, 1243-1245.

Mueller, XM (2004). Terapie de imunosupresie medicamentoasă pentru transplantul cardiac la adulți. Partea 2: aplicații și rezultate clinice. Ann Thorac Surg, 77, 363-371.

Mueller, XM (2004). Terapie de imunosupresie medicamentoasă pentru transplantul cardiac la adulți. Partea 1: răspunsul imun la alogrefă și mecanismul de acțiune al imunosupresoarelor. Ann Thorac Surg, 77, 354-362.

Goland, S., Czer, LS, Coleman, B., și colab. (2008). Terapia de inducție cu timoglobulină după transplantul de inimă: impactul duratei terapiei asupra epuizării și recuperării limfocitelor, respingerii și ratelor de infecție cu citomegalovirus. J Heart Lung Transplant, 27, 1115-1121.

Issa, NC, Fishman, JA, Issa, NC, et al. (2009). Complicațiile infecțioase ale terapiilor antilimfocitare în transplantul de organe solide. Clin Infect Dis, 48, 772-786.

Uber, PA și Mehra, MR (2007). Terapia de inducție în transplantul cardiac: există un rol? J Heart Lung Transplant, 26, 205-209.

Opelz, G. şi Henderson, R. (1993). Incidența limfomului non-Hodgkin la pacientii cu transplant de rinichi și inimă. Lancet, 342, 1514-1516.

Segovia, J., Rodriguez-Lambert, JL, Crespo-Leiro, MG, et al. (2006). O comparație multicentrică randomizată a basiliximabului și muromonabului (OKT3) în transplantul de inimă: studiu SIMCOR. Transplant, 81, 1542-1548.

Hershberger, RE, Starling, RC, Eisen, HJ și colab. (2005). Daclizumab pentru a preveni respingerea după transplantul cardiac. N Engl J Med, 352, 2705-2713.

Mehra, MR, Zucker, MJ, Wagoner, L., et al. (2005). Un studiu multicentric, prospectiv, randomizat, dublu-orb al basiliximabului în transplantul de inimă. J Heart Lung Transplant, 24, 1297-1304.

Carrier, M., Leblanc, MH, Perrault, LP, şi colab. (2007). Basiliximab și globulină antitimocitară de iepure pentru profilaxia respingerii acute după transplantul de inimă: un studiu de non-inferioritate. J Heart Lung Transplant, 26, 258-263.

Kobashigawa, J., David, K., Morris, J., şi colab. (2005). Daclizumab este asociat cu scăderea respingerii și nicio mortalitate crescută la pacienții cu transplant cardiac care primesc MMF, ciclosporină și corticosteroizi. Transplant Proc, 37, 1333-1339.

Patel, J., Kobashigawa, JA, Patel, J., et al. (2008). Minimizarea imunosupresiei: imunologia transplantului. Transplant Immunol, 20, 48-54.

Moller, CH, Gustafsson, F., Gluud, C., și colab. (2008). Antagoniști ai receptorilor de interleukină-2 ca terapie de inducție după transplantul de inimă: revizuire sistematică cu meta-analiză a studiilor randomizate. J Heart Lung Transplant, 27, 835-842.

Lindenfeld, J., Miller, GG, Shakar, SF și colab. (2004). Terapia medicamentoasă la pacientul cu transplant de inimă: partea II: medicamente imunosupresoare. Circulation, 110, 3858-3865.

Lindenfeld, J., Miller, GG, Shakar, SF și colab. (2004). Terapia medicamentoasă la pacientul cu transplant de inimă: partea I: respingerea cardiacă și medicamentele imunosupresoare. Circulation, 110, 3734-3740.

Flechner, SM, Kobashigawa, J. și Klintmalm, G. (2008). Regimuri de economisire a inhibitorilor de calcineurină în transplantul de organe solide: se concentrează pe îmbunătățirea funcției renale și a nefrotoxicității. Clin Transplant, 22, 1-15.

Solari, SG, Goldberg, LR, DeNofrio, D., et al. (2005). Monitorizarea ciclosporinei cu niveluri de 2 ore după doză la primitorii de transplant de inimă. Ther Drug Monit, 27, 417-421.

Grimm, M., Rinaldi, M., Yonan, NA, et al. (2006). Prevenirea superioară a respingerii acute de către tacrolimus față de ciclosporină la primitorii de transplant de inimă - un studiu european amplu. Am J Transplant, 6, 1387-1397.

Kobashigawa, JA, Patel, J., Furukawa, H., et al. (2006). Rezultatele de cinci ani ale unui studiu randomizat, unic, al tacrolimus vs ciclosporină cu microemulsie la pacienții cu transplant de inimă. J Heart Lung Transplant, 25, 434-439.

Lehmkuhl, H., Hummel, M., Kobashigawa, J., şi colab. (2008). Micofenolatul de sodiu acoperit enteric în transplantul de inimă: eficacitate, siguranță și farmacocinetică în comparație cu micofenolatul de mofetil. Transplant Proc, 40, 953-955.

Kobashigawa, JA, Miller, LW, Russell, SD și colab. (2006). Tacrolimus cu micofenolat mofetil (MMF) sau sirolimus vs. ciclosporină cu MMF la pacienții cu transplant cardiac: raport pe 1 an. Am J Transplant, 6, 1377-1386.

Kobashigawa, JA, Tobis, JM, Mentzer, RM, et al. (2006). Micofenolatul de mofetil reduce grosimea intimală prin ecografie intravasculară după transplantul cardiac: reanaliza studiului multicentric. Am J Transplant, 6, 993-997.

Eisen, HJ, Kobashigawa, J., Keogh, A., și colab. (2005). Rezultatele de trei ani ale unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat de micofenolat de mofetil versus azatioprina la pacientii cu transplant cardiac. J Heart Lung Transplant, 24, 517-525.

Raichlin, E., Chandrasekaran, K., Kremers, WK, et al. (2008). Sirolimus ca imunosupresor primar reduce masa ventriculară stângă și îmbunătățește funcția diastolică a alogrefei cardiace. Transplant, 86, 1395-1400.

Mudge, GH, Jr. (2007). Sirolimus și transplantul cardiac: este „glonțul magic"? Circulation, 116, 2666-2668.

Raichlin, E., Bae, JH, Khalpey, Z., şi colab. (2007). Conversia la sirolimus ca imunosupresie primară atenuează progresia vasculopatiei alogrefei după transplantul cardiac. Circulation, 116, 2726-2733.

Sânchez-Fructuoso, AI (2008). Everolimus: o actualizare a mecanismului de acțiune, farmacocinetică și studii clinice recente. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 4, 807-819.

Groetzner, J., Kaczmarek, I., Schulz, U., şi colab. (2009). Micofenolatul și sirolimusul ca imunosupresie fără inhibitori de calcineurină îmbunătățesc funcția renală mai bine decât reducerea inhibitorilor de calcineurină la primitorii tardivi de transplant cardiac cu insuficiență renală cronică. Transplant, 87, 726-733.

Kushwaha, SS, Raichlin, E., Sheinin, Y., et al. (2008). Sirolimus afectează cardiomiocitele pentru a reduce masa ventriculară stângă la pacientii cu transplant de inimă. Eur Heart J, 29, 2742-2750.

Rothenburger, M., Zuckermann, A., Bara, C., et al. (2007). Recomandări pentru utilizarea everolimus (Certican) în transplantul de inimă: rezultatele celei de-a doua conferințe de consens germano-austriac Certican. J Heart Lung Transplant, 26, 305-311.

Dobbels, F., Vanhaecke, J., Dupont, L., et al. (2009). Predictorii pretransplant ai aderenței posttransplant și a rezultatului clinic: o bază de dovezi pentru screeningul psihosocial pretransplant. Transplant, 87, 1497-1504.

Saeed, I., Rogers, C., Murday, A., et al. (2008). Calitatea vieții legate de sănătate după transplantul cardiac: rezultatele unui sondaj național din Regatul Unit cu comparații bazate pe norme. J Heart Lung Transplant, 27, 675-681.

Fusar-Poli, P., Picchioni, M., Martinelli, V., et al. (2006). Terapii antidepresive după transplantul de inimă. J Heart Lung Transplant, 25, 785-793.

Singh, N., Pirsch, J. și Samaniego, M. (2009). Respingere mediată de anticorpi: alternative de tratament și rezultate. Transplant Rev, 23, 34-46.

Fedson, SE, Daniel, SS și Husain, AN (2008). Colorarea imunohistochimică a C4d pentru a diagnostica respingerea mediată de anticorpi în transplantul cardiac. J Heart Lung Transplant, 27, 372-379.

Tan, CD, Baldwin, WM, III și Rodriguez, ER (2007). Actualizare privind patologia transplantului cardiac. Arch Pathol Lab Med, 131, 1169-1191.

Patel, JK și Kobashigawa, JA (2006). Ar trebui să facem biopsie de rutină după transplantul de inimă într-o nouă eră a anti-respingerii? Curr Opin Cardiol, 21, 127-131.

Stewart, S., Winters, GL, Fishbein, MC, et al. (2005). Revizuirea formulării de lucru din 1990 pentru standardizarea nomenclaturii în diagnosticul respingerii inimii. J Heart Lung Transplant, 24, 1710-1720.

Jarcho, J., Naftel, DC, Shroyer, TW, și colab. (1994). Influența nepotrivirii HLA asupra respingerii după transplantul de inimă: un studiu multiinstituțional. Grupul de baze de date pentru cercetarea transplantului cardiac. J Heart Lung Transplant, 13, 583-595.

Taylor, DO, Edwards, LB, Boucek, MM și colab. (2005). Registrul Societății Internaționale pentru Transplantul de Inimă și Plămân: al douăzecilea raport oficial despre transplantul de inimă pentru adulți-2005. J Heart Lung Transplant, 24, 945-955.

Reed, EF, Demetris, AJ, Hammond, E., et al. (2006). Respingerea acută mediată de anticorpi a transplanturilor cardiace. J Heart Lung Transplant, 25, 153-159.

Kfoury, AG, Hammond, ME, Snow, GL și colab. (2009). Mortalitatea cardiovasculară în rândul primitorilor de transplant de inimă cu respingere asimptomatică mediată de anticorpi sau mixtă stabilă celulară și mediată de anticorpi. J Heart Lung Transplant, 28, 781-784.

Turgeon, NA, Kirk, AD, Iwakoshi, NN și colab. (2009). Efecte diferențiate ale alloanticorpilor specifici donatorului. Transplant Rev, 23, 25-33.

Jessup, M., & Brozena, S. (2007). Strategii de ultimă generație pentru imunosupresie. Curr Opin Transplant de organe, 12, 536-542.

Deng, MC, Eisen, HJ, Mehra, MR și colab. (2006). Discriminarea neinvazivă a respingerii la primitorii de alogrefă cardiacă folosind profilarea expresiei genelor. Am J Transplant, 6, 150-160.

Potena, L., Grigioni, F., Magnani, G., et al. (2009). Profilaxie versus abordare preventivă anticitomegalovirus pentru prevenirea vasculopatiei alogrefei la primitorii de transplant de inimă. J Heart Lung Transplant, 28, 461-467.

Lindenfeld, J., Page, RL, II, Zolty, R., et al. (2005). Terapia medicamentoasă la pacientul cu transplant de inimă: partea a III-a: probleme medicale comune. Tiraj, 111, 113-117.

Gonzalez-Vilchez, F., de Prada, JA, Exposito, V., et al. (2008). Evitarea inhibitorilor calcineurinei cu utilizarea inhibitorilor semnalului de proliferare în transplantul cardiac de novo cu insuficiență renală. J Heart Lung Transplant, 27, 1135-1141.

Crespo-Leiro, MG, Alonso-Pulpon, L., Vazquez de Prada, JA, et al. (2008). Malignitate după transplant de inimă: incidență, prognostic și factori de risc. Am J Transplant, 8, 1031-1039.

Roussel, JC, Baron, O., Perigaud, C., et al. (2008). Rezultatul transplanturilor de inimă cu 15 până la 20 de ani în urmă: supraviețuirea grefei, morbiditatea post-transplant și factorii de risc pentru mortalitate. J Heart Lung Transplant, 27, 486-493.

Russo, MJ, Chen, JM, Hong, KN și colab. (2006). Supraviețuirea după transplantul de inimă nu este diminuată în rândul primitorilor cu diabet zaharat necomplicat: o analiză a bazei de date United Network of Organ Sharing. Circulation, 114, 2280-2287.

Wilkinson, A., Davidson, J., Dotta, F., și colab. (2005). Ghid pentru tratamentul și managementul diabetului nou debut după transplant. Clin Transplant, 19, 291-298.

Ye, F., Ying-Bin, X., Yu-Guo, W., și colab. (2009). Tacrolimus versus microemulsie de ciclosporină pentru beneficiarii de transplant de inimă: o meta-analiză. J Heart Lung Transplant, 28, 58-66.

Lonze, BE, Warren, DS, Stewart, ZA și colab. (2009). Transplant de rinichi la primitorii anteriori de inimă sau plămâni. Am J Transplant, 9, 578-585.

Wu, AH, Ballantyne, CM, Short, BC, și colab. (2005). Utilizarea statinelor și riscurile de deces sau de respingere fatală în Registrul lipidic al transplantului cardiac. Am J Cardiol, 95, 367-372.

Bilchick, KC, Henrikson, CA, Skojec, D., et al. (2004). Tratamentul hiperlipidemiei la primitorii de transplant cardiac. Am Heart J, 148, 200-210.

Delgado, JF, Manito, N., Segovia, J., et al. (2009). Utilizarea inhibitorilor de semnal de proliferare în prevenirea și tratamentul vasculopatiei alogrefei în transplantul de inimă. Transplant Rev, 23, 69-79.

Schmauss, D., Weis, M., Schmauss, D., și colab. (2008). Vasculopatia alogrefă cardiacă: evoluții recente. Circulation, 117, 2131-2141.

Tuzcu, EM, Kapadia, SR, Sachar, R., et al. (2005). Dovezile ecografice intravasculare ale progresiei silențioase angiografice în ateroscleroza coronariană prezic morbiditatea și mortalitatea pe termen lung după transplantul cardiac. J Am Coll Cardiol, 45, 15381542.

Kobashigawa, JA, Tobis, JM, Starling, RC și colab. (2005). Studiu multicentric de validare cu ultrasunete intravasculare în rândul beneficiarilor de transplant cardiac: rezultate după cinci ani. J Am Coll Cardiol, 45, 1532-1537.

Bacal, F., Moreira, L., Souza, G., et al. (2004). Ecocardiografia de stres cu dobutamina prezice evenimente cardiace sau deces la pacienții asimptomatici pe termen lung după transplantul de inimă: evaluare prospectivă pe 4 ani. J Heart Lung Transplant, 23, 1238-1244.

Bhama, JK, Nguyen, DQ, Scolieri, S., et al. (2009). Revascularizare chirurgicală pentru vasculopatia alogrefă cardiacă: este încă o opțiune? J Thorac Cardiovasc Surg, 137, 1488-1492.

Gupta, A., Mancini, D., Kirtane, AJ, et al. (2009). Valoarea stenturilor cu eluție de medicamente la primitorii de transplant cardiac. Am J Cardiol, 103, 659-662.

Kobashigawa, JA (2006). Vasculopatia alogrefă cardiacă la pacienții cu transplant de inimă: aspecte patologice și clinice pentru angioplastie/stenting. J Am Coll Cardiol, 48, 462-463.

Magnani, G., Falchetti, E., Pollini, G., et al. (2005). Siguranța și eficacitatea a două tipuri de vaccinare antigripală la beneficiarii de transplant de inimă: un studiu prospectiv randomizat controlat. J Heart Lung Transplant, 24, 588-592.

Ebeling, PR (2009). Abordarea pacientului cu pierdere osoasa legata de transplant. J Clin Endocrinol Metab, 94, 1483-1490.

Page, RL, II, Miller, GG, & Lindenfeld, J. (2005). Terapia medicamentoasă la pacientul cu transplant de inimă: partea IV: interacțiuni medicament-medicament. Circulaţie, 111, 230-239.

Tjang, YS, van der Heijden, GJ, Tenderich, G., și colab. (2008). Analiza supraviețuirii în transplantul cardiac: rezultate dintr-o analiză a 1290 de cazuri într-un singur centru. Eur J Cardiothorac Surg, 33, 856-861.

Vaseghi, M., Lellouche, N., Ritter, H., et al. (2009). Modul și mecanismele morții după transplantul cardiac ortotopic. Ritmul inimii, 6, 503-509.

Grady, KL, Naftel, DC, Young, JB și colab. (2007). Modele și predictori ai dizabilității fizice funcționale la 5 până la 10 ani după transplantul de inimă. J Heart Lung Transplant, 26, 1182-1191.

Scott, JM, Esch, BT, Haykowsky, MJ și colab. (2009). Răspunsuri cardiovasculare la exercițiul submaximal susținut și susținut la primitorii de transplant de inimă. AmJPhysiol Heart Circ Physiol, 296, H350-H358.

Roten, L., Schmid, JP, Merz, F., și colab. (2009). Disfuncția diastolică a alogrefei cardiace și capacitatea maximă de efort. J Heart Lung Transplant, 28, 434-439.

Haykowsky, M., Taylor, D., Kim, D., și colab. (2009). Antrenamentul fizic îmbunătățește capacitatea aerobă și funcția mușchilor scheletici la primitorii de transplant de inimă. Am J Transplant, 9, 734-739.

Konstam, MA, Jessup, M., Francis, GS și colab. (2009). Insuficiență cardiacă avansată și cardiologie transplant: se naște o subspecialitate. J Am Coll Cardiol, 53, 834-836.

CAPITOLUL 55

Intervențiile chirurgicale cardiace au fost efectuate de zeci de ani la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă; aceste proceduri au avut inițial rate ridicate de morbiditate și mortalitate perioperatorie, așa cum sa observat în anii 1970 și 1980. În consecință, rolul intervenției chirurgicale a fost limitat la cazurile de management medical eșuat și de disperare. Din fericire, o reală renaștere a interesului pentru opțiunile chirurgicale ale insuficienței cardiace a apărut ca urmare a evoluției tehnicilor și dispozitivelor chirurgicale care tratează atât insuficiența cardiacă ischemică, cât și non-ischemică.

Din cauza îmbătrânirii populației, creșterea semnificativă a prevalenței, morbidității și mortalității prin insuficiență cardiacă este o problemă convingătoare. Progresele în tratamentul infarctului miocardic acut și al cardiomiopatiei neischemice au condus la creșterea supraviețuirii pacienților. Cu toate acestea, acest lucru a dus la o creștere continuă a numărului de pacienți care se prezintă în cele din urmă cu insuficiență cardiacă. Deși transplantul cardiac rămâne o opțiune terapeutică valoroasă pentru insuficiența cardiacă în stadiu terminal avansat (vezi capitolul 54), domeniul transplantului continuă să fie afectat de un număr finit de donatori de organe. Dispozitivele mecanice, cum ar fi dispozitivele implantabile de asistare a ventriculului stâng (LVAD), sunt scumpe, au o inci- pentru boala cardiacă ischemică, operații pentru leziuni valvulare și intervenții chirurgicale de remodelare ventriculară. Desigur, nevoile pacienților în aceste trei domenii se suprapun

adesea; de exemplu, un pacient cu cardiomiopatie ischemică poate fi supus by-passului coronarian, repararea valvei mitrale și reconstrucția ventriculului stâng (LV) a segmentelor infarctate anterioare diskinetice cicatrice.

REEVASCULARIZAREA CORONARIAN PENTRU CARDIOMIOPATIA ISCHEMICĂ

Definiție și epidemiologie

Cardiomiopatia ischemică este definită în prezent ca o disfuncție semnificativ afectată (LV) (fracția de ejecție a ventriculului stâng [LVEF] < 35% până la 40%) care rezultă din boala coronariană.1 Cardiomiopatia ischemică este considerată a fi cea mai frecventă cauză a insuficienței cardiace; afectează în prezent 2,5 milioane de oameni în Statele Unite, incidența anuală este de 40.000 de cazuri noi, iar rata anuală a mortalității este de 200.000 (vezi capitolul 22).2 Din cauza îmbătrânirii și a profilurilor de risc cardiovascular crescute ale populației din Statele Unite, riscul atribuibil populației a fost estimat a fi de până la 68% în rândul bărbaților și a pacienților2. cu insuficiență cardiacă simptomatică și FEVS mai mică de 40%, pacienții cu cardiomiopatie ischemică au avut rezultate semnificativ mai proaste decât cei cu cardiomiopatie nonischemică.

Date mai vechi de la Framingham Heart Study au sugerat că prevalența insuficienței cardiace după un infarct miocardic este de 14% la 5 ani și 22% la 10 ani.4 Cu toate acestea, datele mai recente au arătat că această prevalență este mult mai mare, variind de la 10% la 2 ani până la mai mult de 40% la 6,5 ani după infarctul miocardic, îmbunătățirea inimii precoce și strategiile de recuperare intensivă a inimii. terapii pentru eșec (medicamente și

dispozitivele, cum ar fi terapia de resincronizare cardiacă [CRT] și cardioverter-defibrilator implantabil [ICD]) au crescut supraviețuirea pacienților internați cu infarct miocardic extins; ca urmare, numărul prezentărilor tardive de insuficiență cardiacă congestivă a crescut. Dezvoltarea insuficienței cardiace târziu după infarctul miocardic este legată de o varietate de factori, inclusiv dimensiunea și localizarea infarctului, prezența insuficienței mitrale ischemice (IMR) și poate starea inflamatorie, așa cum este evaluată prin nivelul seric al proteinei C reactive. Disfuncția VS.8 Prin urmare, trebuie să existe strategii pentru a detecta și trata insuficiența cardiacă și ischemia continuă, potențial reversibilă, la pacienții care ar putea beneficia de revascularizare coronariană.

Fiziopatologia cardiomiopatiei ischemice

Mecanismul cel mai frecvent implicat în disfuncția miocardică secundară cardiomiopatiei ischemice este pierderea miocitelor, care în cele din urmă duce la remodelarea inversă progresivă a inimii (vezi și capitolele 6 și 23).9 Procesul de remodelare a VS după infarctul miocardic este complex, implicând întinderea și alunecarea miocitelor, de asemenea, adiacentă, care apar la distanță și alunecarea în apropiere. miocardului.10 Modificările celulare induse de ischemie includ pierderea miofibrilelor și dezorganizarea proteinelor structurale din miocit. În plus, modificările extracelulare, inclusiv fibroza și modificările

orientării fibrelor, determină modificări ale formei geometrice a inimii.11 În cele din urmă, aceste procese duc la o dilatare progresivă a ventriculilor cu o creștere ulterioară a tensiunii peretelui și afectarea funcției sistolice și diastolice. Astfel, pierderea progresivă a miocardului viabil în timp după infarctul miocardic este un proces continuu care în cele din urmă ar putea fi însoțit de sindromul de insuficiență cardiacă clinică.12 Cu toate acestea, restabilirea fluxului sanguin miocardic în plus față de restaurarea chirurgicală a geometriei camerei VS (secțiunea privind chirurgia de reconstrucție a ventriculului stâng) ar putea inversa acest proces detrimental.

Perspectivele asupra modificărilor induse de ischemia miocardică la nivel celular îi ajută pe medici să determine mai bine care pacienți vor beneficia cel mai mult de pe urma strategiilor de revascularizare (vezi și capitolul 23). Deși ischemia tranzitorie poate duce la o perioadă de disfuncție prelungită chiar și după restabilirea fluxului („uimire"), ischemia persistentă, dar asimptomatică poate induce disfuncție VS („hibernare") care poate imita cauzele nonischemice ale insuficienței cardiace. Miocardul stupefiat este folosit pentru a descrie o afecțiune în care o reducere pe termen scurt, totală sau aproape totală a fluxului sanguin coronarian produce o anomalie în mișcarea regională a peretelui VS de durată limitată (ore sau zile) după reperfuzie.13-15 În schimb, miocardul hibernat este o stare de afectare persistentă a miocardului și a funcției VS care poate fi redusă parțial la fluxul sanguin coronar în stare de repaus, ca rezultat al restabilirii parțial a fluxului sanguin cronic sau complet, ca urmare a restabilirii coronare a normal fie prin îmbunătățirea fluxului sanguin, fie prin reducerea necesarului de oxigen.13-16 Dacă miocardul hibernant nu este tratat în timp util, totuși, acesta poate fi asociat cu leziuni celulare progresive, ischemie miocardică recurentă, infarct miocardic, insuficiență cardiacă și deces.17 Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) s-a dovedit a fi o metodă excelentă de selecție imagistică pentru pacienți pentru revascularizare. au arătat că regiunile cu mișcare anormală a peretelui pot fi încă active metabolic și, prin urmare, s-ar putea îmbunătăți după revascularizare.18 Este posibil ca astfel de regiuni să pară hipocinetice, mai degrabă decât akinetice sau diskinetice, în timpul examinării ecocardiografice de rutină. În plus, reducerea fluxului sanguin coronarian în repaus în segmentele hibernante și îmbunătățirea după intervenția coronariană poate fi demonstrată prin imagistica prin rezonanță magnetică cardiovasculară (IRM).19 Deși în cadrul clinic miocardul stupefiat este adesea suprapus peste hibernare sau disfuncție contractilă ireversibilă, identificarea mai devreme a hibernarii miocardice este crucială pentru prevenirea revascularizării miocardice în regiunile miocardice cu promptare reversare. procesul de remodelare inversă continuă a inimii.

Istoria naturală a cardiomiopatiei ischemice

Prognosticul pacienților după infarct miocardic depinde de gradul de afectare a VS20. Conform registrului Coronary Artery Surgery Study (CASS), rata de supraviețuire la 12 ani în rândul pacienților tratați medical cu FEVS mai mică de 35% a fost de 21%, în comparație cu 54% în rândul pacienților cu FEVS, cu o rată de supraviețuire între 30% și 50%, cu tehnici de intervenție actuale. îmbunătățit, în special prin adăugarea de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACE), P-blocante, statine, dispozitive CRT implantabile și

defibrilatoare la armamentarul terapiei insuficienței cardiace. Cu toate acestea, un studiu a demonstrat că, după o perioadă medie de urmărire de 4,4 ani, dintre pacienții care au dezvoltat cardiomiopatie ischemică, 34% au murit și 4,6% au suferit un transplant cardiac.22 La acești pacienți, rezultatele au fost mai rele decât la pacienții cu cardiomiopatie idiopatică sau peripartum, dar considerabil mai bune decât la pacienții cu infiltrație virală indusă de chimioterapie sau inducerea imunității virale umane. cardiomiopatie indusă de (HIV) (Figura 55-1).

Selectarea candidaților potriviți pentru revascularizare

Studii clinice

Nu a fost efectuat niciun studiu clinic randomizat pentru a evalua rezultatul intervenției chirurgicale de bypass coronarian (CABG) la pacienții cu cardiomiopatie ischemică avansată (vezi și capitolul 23). Cu toate acestea, în ianuarie 2002, a fost inițiat un studiu clinic internațional, multicentric, randomizat, Tratamentul chirurgical al insuficienței cardiace ischemice (STICH), pentru a compara terapia medicală contemporană plus CABG, terapia medicală singură și CABG cu sau fără restaurare ventriculară chirurgicală pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și boală coronariană. Studiul STICH este sponsorizat de Institutul Național pentru Inimă, Plămân și Sânge, precum și de sponsori din industrie și a recrutat 2212 de pacienți cu insuficiență cardiacă, FEVS mai mică de 35% și boală coronariană supusă CABG la 127 de site-uri clinice. Grupul Ipoteza 1 este format din 1212 pacienți, dintre care 602 au fost repartizați aleatoriu pentru a primi doar terapie medicală și 610 au fost desemnați aleatoriu pentru a primi terapii medicale plus CABG. Evaluarea ulterioară este în curs de desfășurare, iar rezultatele nu au fost încă raportate.

Ceilalți 1000 de pacienți din studiul STICH au avut dischinezie anterioară dominantă sau akinezie a ventriculului stâng și au fost desemnați să primească o intervenție chirurgicală; ei au fost repartizați în mod aleatoriu să fie supuși unei singure intervenții chirurgicale CABG sau CABG plus restaurare chirurgicală ventriculară. Acești pacienți reprezintă grupul Ipoteza 2.23 Reconstrucția ventriculară chirurgicală (RVS) a redus indicele de volum telesistolic cu 19%, în comparație cu o reducere de 6% doar cu bypass-ul. Clasa de insuficiență cardiacă New York Heart Association (NYHA) și distanța de mers pe jos de 6 minute s-au îmbunătățit față de valoarea inițială într-un grad similar în cele două grupuri din Ipoteza 2. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență semnificativă în rezultatul primar (deces din orice cauză sau spitalizare pentru cauze cardiace), care a avut loc la 59% care au fost desemnați să facă CABG singuri și la 58% care au fost alocați cu SVR .90). Adăugarea RVS la CABG a redus volumul VS, în comparație cu CABG singur, dar remodelarea ventriculară aparent benefică nu a fost asociată cu o îmbunătățire mai mare a simptomelor sau toleranței la efort sau cu o reducere a ratei de deces sau spitalizare pentru

cauze cardiace (vezi Figura 23-11). O constatare dezamăgitoare a fost că strategiile chirurgicale de reducere a volumului ventricular care au fost examinate în studiile clinice (STICH, studiile cu dispozitivul de suport Acorn, studiile cu ventriculectomie stângă parțială) nu au reușit să ofere rezultatele clinice benefice care au fost anticipate.

Cele trei investigații clinice majore randomizate ale CABG versus managementul medical – Studiul Cooperativ al Administrației Veteranilor,24 Studiul European de Chirurgie Coronariană25 și CASS26 – au exclus pacienții cu insuficiență cardiacă sau disfuncție severă a VS. Astfel de pacienți au fost considerați în mod tradițional prea „risc ridicat" din cauza disfuncției severe a VS, iar condițiile lor au fost considerate inoperabile. Această categorie de pacienți cu cardiomiopatie ischemică în stadiu terminal reprezintă 40% până la 50% din transplanturile de inimă efectuate.27 Chiar și cu tratamentul contemporan pentru insuficiență cardiacă, o cantitate semnificativă dintre acești pacienți mor în așteptarea transplantului de inimă și, din cauza condițiilor comorbide existente, a deficitului de organe sau a ambelor, alții sunt prea fragili pentru a fi supuși unui transplant de inimă. revascularizarea nu este întreprinsă.29 Prin urmare, fiecare pacient cu cardiomiopatie ischemică trebuie evaluat cu atenție pentru a determina adecvarea pentru revascularizare.

Factori clinici

În selectarea candidaților pentru revascularizare, mai mulți factori clinici ar putea juca un rol, inclusiv prezența anginei, adecvarea vaselor țintă pentru bypass-ul, simptomele insuficienței cardiace, dimensiunea VS și severitatea compromisului hemodinamic.30 Absența anginei nu ar trebui să excludă luarea în considerare a revascularizării chirurgicale; cu toate acestea, există puține informații despre procentul de pacienți cu insuficiență cardiacă care au ischemie silențioasă care ar putea fi ameliorată prin revascularizare.

Viabilitatea miocardică

Pacienții cu cardiomiopatie ischemică sunt eterogene în ceea ce privește adecvarea vaselor țintă pentru revascularizare, riscul ischemic și viabilitatea miocardică (vezi și capitolele 36 și 23). Prin urmare, clinicienii ar trebui să aibă cea mai mare grijă în selectarea preoperatorie a pacienților care vor beneficia cel mai mult de pe urma revascularizării. Majoritatea cercetătorilor au descoperit că revascularizarea miocardului hibernant la pacienții cu cardiomiopatie ischemică îmbunătățește atât supraviețuirea, cât și funcția VS în comparație cu terapia medicală numai, indiferent de gradul preoperator al disfuncției VS18-31-36. Mai mult, aceste tipuri de studii au limitări importante, inclusiv părtinire în selectarea pacienților care fac CABG, o probabilitate mai mică ca rezultatele negative să fie publicate și - deoarece terapiile medicale standard contemporane (de exemplu, statine) nu sunt utilizate și grefele de arteră mamară interne sunt subutilizate - incertitudinea aplicabilității la practica curentă. Cu toate acestea, revascularizarea ar trebui luată în considerare, deoarece creșterea fluxului coronarian la miocard viabil ischemic sau hibernant va îmbunătăți funcția și supraviețuirea VS. Mai multe modalități imagistice neinvazive pot identifica pacienții care au miocard ischemic sau hibernant, susceptibil de intervenție chirurgicală de revascularizare, dacă există vase țintă adecvate. Informațiile referitoare la viabilitatea miocardică pe care o pot oferi aceste modalități diferă deoarece diferitele tehnici depind de rezerva inotropă (ecocardiografia de stres cu dobutamina [DSE]), demonstrarea integrității membranei celulare (imaging cu taliu-201), metabolismul miocardic conservat (PET cu 2-[fluor-18]-fluor-2]-fluor-2-glucoză), sau absența țesuturilor [18D-glucoza] (RMN intensificat cu gadoliniu) în zonele cu miocard disfuncțional.

DSE a fost utilă în predicția preoperatorie a miocardului viabil; are o specificitate globală de 91% și o sensibilitate de 68% pentru predicția recuperării segmentare (vezi și capitolul 36).37 DSE este utilizată pentru a examina rezerva inotropă a miocardului disfuncțional, dar viabil. Miocardul viabil prezintă o funcție contractilă regională îmbunătățită (rezervă inotropă), așa cum este evaluată prin ecocardiografie transtoracică simultană, ca răspuns la dobutamina. Mișcarea peretelui segmentar este monitorizată în timpul perfuziei cu doze crescânde de dobutamina. Creșterea mișcării peretelui segmentar începând cu o doză mică și continuă în timpul dozelor mai mari de dobutamina (răspuns unifazic) sugerează asomarea miocardică. Cu toate acestea, creșterea la doze mici, urmată de o reducere a funcției la doze mai mari (răspuns bifazic) indică ischemie și hibernare. Este important faptul că prevalența rezervei contractile în rândul pacienților cu cardiomiopatie ischemică este independentă de extinderea angiografică și de severitatea bolii coronariene.38 Un răspuns contractil la dobutamina pare să necesite cel puțin 50% miocite viabile într-un anumit segment și este corelat invers cu amploarea fibrozei interstițiale observată pe biopurile miocardice39.

În tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT) cu scintigrafie cu taliu-201, taliul-201 este utilizat ca

trasor de perfuzie deoarece are o fracție de extracție miocardică de prim pasaj ridicată (80%) în intervalele fiziologice ale fluxului sanguin miocardic (vezi și capitolul 36). Captarea miocardică este un proces care necesită integritatea membranei celulare și, prin urmare, această fracțiune indică perfuzia regională, precum și viabilitatea miocardică. Au fost utilizate mai multe abordări pentru a optimiza informațiile obținute din scintigrafia cu taliu-201, în cea mai mare parte implicând o imagine de stres de bază și una sau două imagini întârziate (redistribuție de 4 ore și imagistica cu întârziere de 24 de ore). Activitatea regională de redistribuire a taliului-201 reprezintă amploarea viabilității miocardice regionale; prin urmare, scintigrafia cu taliu-201 după o singură injecție de stres a devenit tehnica imagistică standard pentru determinarea unei astfel de viabilitati. Demonstrarea ischemiei reversibile prin protocolul convențional de redistribuire a stresului de 4 ore implică prezența miocardului viabil. Cu toate acestea, până la 50% dintre segmentele care au defecte fixate la 4 ore ar putea totuși să-și revină fie perfuzia, fie să funcționeze după revascularizare.40-41 Prin urmare, au fost dezvoltate câteva modificări ale protocolului de redistribuire a stresului de 4 ore pentru a îmbunătăți acuratețea detectării viabilității. Redistribuirea târzie (24 de ore) sau reinjectarea imediată a unei a doua doze mai mici de taliu-201 după imaginile de redistribuire permite adesea vizualizarea segmentelor într-un număr semnificativ de defecte de perfuzie care au fost considerate remediate prin imagistică la numai 4 ore. În comparație cu DSE, scintigrafia de perfuzie miocardică poate identifica segmente cu mai puține miocite viabile. Într-o serie, de exemplu, scintigrafia cu DSE și taliu-201 a arătat o sensibilitate echivalentă în rândul segmentelor cu mai mult de 75% miocite viabile (78% față de 87%), dar DSE a fost mult mai puțin sensibilă în rândul segmentelor cu 25% până la 50% miocite viabile (15% față de

82%, comparativ cu 82%). să aibă o mai mare specificitate şi valoare predictivă pozitivă în prognoza recuperării funcţionale după revascularizare.43

PET este adesea considerat standardul de aur pentru evaluarea perfuziei și viabilității miocardice (vezi și capitolul 36).44 Avantajul său este că permite clinicienilor să evalueze simultan perfuzia și metabolismul. PET necesită utilizarea radionuclizilor emițători de pozitroni, care sunt încorporați în molecule active fiziologic. Ischemia schimbă metabolismul miocitelor de la acizi grași la glucoză. Astfel, absorbția unui analog de glucoză, 18FDG, de către miocite într-o zonă cu miocard disfuncțional indică activitate metabolică și, astfel, viabilitate. Perfuzia regională poate fi evaluată simultan cu un agent care rămâne în spațiul vascular, demonstrând astfel fluxul sanguin (cum ar fi azot-13 amoniac sau rubidiu-82). Ca rezultat, PET are potențialul de a face diferența între miocardul normal, uluit, hibernant și necrotic. Prezența absorbției îmbunătățite a 18FDG în regiunile cu flux sanguin scăzut (cunoscut sub numele de „nepotrivire PET") este diagnostică pentru miocardul hibernant și se crede că o reducere concordantă atât a metabolismului, cât și a fluxului („potrivire PET") reprezintă predominant miocard necrotic. Disfuncția regională în prezența perfuziei normale indică uimirea. Este important că segmentele miocardice cu reduceri semnificative atât ale fluxului sanguin, cât și ale captării 18FDG au doar 20% șanse de îmbunătățire funcțională după revascularizare, în timp ce teritoriile de hibernare disfuncționale au aproximativ 85% șanse de îmbunătățire funcțională după revascularizare18,45-47. în consecință, îmbunătățesc simptomele insuficienței cardiace și supraviețuirea.

Imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (CMR) cu contrast mediu poate fi utilizată pentru a stabili prezența miocardului hibernant (vezi și capitolul 36). Regiunile de îmbunătățire a miocardului exhibează (întârziat) la 10 minute după injectarea acidului gadoliniu-dietilentriaminopenta-acetic (Gd-DTPA) sunt zone de necroză miocardică și leziuni ireversibile; regiunile care nu reușesc să se hiperenhance sunt viabile. În plus, evaluarea cantitativă a perfuziei poate documenta reducerea fluxului sanguin coronarian în repaus în segmentele hibernante. Gradul și amploarea transmurală a intensificării cu imagistica CMR cu contrast sunt invers legate de potențialul de recuperare a funcției VS după revascularizare.48-49.

Marcarea miocardică prin rezonanță magnetică este o altă metodă CMR care cuantifică scurtarea locală a segmentului miocardic în întregul miocard VS și pe grosimea peretelui VS. Această metodă poate fi combinată cu infuzia de dobutamină în doză mică pentru a cuantifica cantitatea de viabilitate miocardică, pe baza grosimii peretelui diastolic final combinată cu îngroșarea peretelui sistolic indusă de dobutamina; împreună, aceste metode pot oferi o mai bună predicție a recuperării funcționale a VS. De exemplu, grosimea peretelui diastolic final de peste 10 mm preoperator, în combinație cu îngroșarea peretelui sistolic indusă de dobutamina de 2 mm sau mai mult în 50% sau mai mult din segmentele disfuncționale, este bine corelată cu îmbunătățirea postoperatorie a funcției; totuși, doar 4% dintre segmentele cu o grosime a peretelui diastolic mai mică de 6 mm se vor îmbunătăți.50 În comparație cu DSE, dobutamina CMR are sensibilitate mai mare (86% vs. 74%) și specificitate (86% vs. 70%), dar este mai intensivă în muncă și mai dificilă din

punct de vedere tehnic. disfuncția este prezentă, imagistica CMR cu contrast are o acuratețe mai mare în segmentele cu cea mai severă disfuncție, ceea ce reprezintă un alt avantaj al acestei tehnici.52 La Clinica Cleveland, imagistica CMR are un rol stabilit în detectarea extinderii miocardului viabil și a zonelor de cicatrizare care ar putea fi susceptibile de reperfuzie sau alte strategii operatorii care necesită bypass cardiopulmonar.

Risc de revascularizare

Cea mai eficientă modalitate de stratificare a riscului operator pentru pacienții cu intervenții chirurgicale cardiace este utilizarea unui algoritm de predicție a riscului care încorporează mai multe variabile pentru a obține un scor de risc. Doi dintre algoritmii cei mai folosiți în acest scop în Statele Unite sunt cel dezvoltat de Society of Thoracic Surgeons și European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE); http://www.euroscore.org/calculator).53-57 Ambii algoritmi încorporează vârsta pacientului, sexul, condițiile comorbide și severitatea și acuitatea bolilor cardiace și ambii pot prezice cu exactitate mortalitatea la 30 de zile. O limitare a unor astfel de algoritmi de predicție a riscului este dependența lor de datele pacientului din care au fost derivati; pe măsură ce populația de pacienți se schimbă și pe măsură ce tehnica chirurgicală se schimbă, analizele de risc pot deveni în curând depășite.58

Prezența disfuncției VS și a insuficienței cardiace rămâne unul dintre cei mai importanți predictori independenți ai mortalității operatorie și a altor evenimente adverse majore după CABG (Figura 55-2).59 Într-un studiu observațional prospectiv pe mai mult de 8600 de pacienți supuși CABG între 1992 și 1997, rata mortalității operatorii a variat, cu LV% mai mare de 4%40, cu 2%40%40. dintre cei cu FEVS de 20% până la 40% și 8% dintre cei cu FEVS mai mică de 20%.60 Cu toate acestea, Clinica Cleveland a raportat rate mai scăzute ale mortalității în spital la pacienții cu funcția VS normală (1,5%), moderată (2,5%) sau sever afectată (3,2%) atunci când au analizat mai mult de 14,090 de cazuri izolate de pacienți care au fost izolate între 14 și 90% 1999. În plus, Clinica Cleveland a mai raportat că numărul pacienților cu risc crescut a crescut, dar rata morbidității chirurgicale, ajustată pentru scorul de risc preoperator, a scăzut semnificativ de la 14,5% (în 1986) la 8,8% (în 1994; P < 0,001).61

Corelați	**puncte**
Creatinină pre-CABG > 3,0 mg/dL (265 ^mol/L)	12
Vârsta > 80 de ani	11
Socul cardiogen	10
Operațiune de urgență	9

Vârsta 70 - 79 de ani 8

CABG anterior 7

Fracția secțiunii ventriculare stângi <30% 6

Boală hepatică (antecedente) 6

Vârsta 60 până la 69 de ani 5

Creatinină pre-CABG 1,5 până la 3,0 mg/dL (133 până la 265 ^mol/L) 5

Accident vascular cerebral sau atac ischemic tranzitoriu (antecedente) 4

Fracția de ejecție a ventriculului stâng 30% până la 49% 3

Boala pulmonară obstructivă cronică (antecedente) 3

Genul feminin 3

Hipertensiune arterială (antecedente) 2

Operațiune urgentă 2

FIGURA 55-2 Model predictiv pentru rezultatele după grefa de bypass coronarian (CABG). (Din Kolh P. Importanța modelelor de stratificare a riscului în chirurgia cardiacă. EurHeartJ 2006;27:768-769.)

Factorii determinanți suplimentari ai riscului de mortalitate și morbiditate includ vârsta înaintată, sexul feminin, afecțiunile comorbide (de exemplu, diabet zaharat, boală cerebrovasculară clinică, disfuncție renală, boală pulmonară cronică semnificativă), CABG anterioară și necesitatea unei intervenții chirurgicale de bypass de urgență sau a unei intervenții chirurgicale concomitente de valvă. optimizarea stării preoperatorii - toate combinate printr-o abordare multidisciplinară - au îmbunătățit rezultatele.

Beneficiile revascularizării

Având în vedere progresele în tratamentele farmacologice și introducerea dispozitivelor CRT și ICD implantabile, s-a sugerat că revascularizarea poate să nu ofere beneficii suplimentare pentru unii pacienți cu cardiomiopatie ischemică. Cu toate acestea, cu excepția cazului în care abordările nechirurgicale pot preveni apariția unor evenimente ischemice ulterioare și pot inversa procesul de remodelare dăunătoare, prezența stenozelor coronariene necorectate amenință în continuare supraviețuirea pacienților cu cardiomiopatie ischemică. În plus, controlul anginei pare să fie cel mai bine realizat prin revascularizare chirurgicală la pacienții eligibili. Îmbunătățirea chirurgicală a fluxului sanguin către miocardul hipoperfuzat, dar viabil duce la îmbunătățirea funcțională a miocardului, cu efecte secundare de întârziere sau inversare a remodelării ventriculare, reducerea substratului pentru aritmiile ventriculare maligne și ameliorarea simptomelor.

Îmbunătățirea simptomelor insuficienței cardiace congestive și a capacității funcționale

Mai multe studii la scară mică au evidențiat o îmbunătățire marcată a simptomelor după revascularizare la pacienții cu cardiomiopatie ischemică.04-07 Pe lângă reducerea anginei, îmbunătățirea clasei funcționale NYHA sau a simptomelor de insuficiență cardiacă este legată de cantitatea de miocard viabil, care servește ca surogat pentru a prezice remodelarea inversă pozitivă după CABG. De exemplu, într-un studiu, o nepotrivire a fluxului sanguin-metabolism de peste 18% la PET a fost 70% sensibilă și 78% specifică în prezicerea unei modificări a stării funcționale după revascularizare.04 Un alt studiu a arătat o îmbunătățire la fel de semnificativă a capacității funcționale după revascularizare, reflectată de creșterea cu 34% a echivalenților metabolici (de la 7,50% la pacienții cu nepotrivire semnificativă înainte de PET). revascularizare.00 Alți investigatori au demonstrat o creștere semnificativă a consumului maxim de oxigen (15 până la 22 mL/kg/min, P < .0001) la un grup de 34 de pacienți cu cardiomiopatie ischemică care au suferit CABG.07

Îmbunătățirea funcției ventriculare stângi

Îmbunătățirea FEVS după revascularizare la pacienții cu cardiomiopatie ischemică este de obicei legată de prezența viabilității miocardice. O revizuire a 29 de studii pe 758 de pacienți a arătat că FEVS a crescut cu 0% până la 10% după revascularizare, când miocardul era viabil, în timp ce nu s-a observat nicio îmbunătățire a FEVS în absența viabilității. asociat cu remodelare inversă pozitivă a ventriculului, caracterizată prin reduceri ale dimensiunilor telesistolice și telediastolice ale ventriculului cu o formă mai puțin sferică a ventriculului.09,70 Gradul de îmbunătățire este semnificativ corelat cu numărul de segmente care își revin funcția după revascularizare.09 Cu toate acestea, în ciuda dovezilor de viabilitate prin tehnici imagistice neinvazive, nu întotdeauna pot rezulta îmbunătățiri în tehnici de imagistică neinvazivă.

După revascularizarea chirurgicală la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, un alt predictor de îmbunătățire potențială a FEVS este dimensiunea diastolică a VS. În rândul pacienților la care această dimensiune depășește 7,0 cm (4,0 cm/m2), nu numai că rata mortalității operatorii este mai mare, dar și șansele de remodelare inversă pozitivă sunt mai mici. Efectul măririi VS asupra îmbunătățirii funcției VS după intervenție chirurgicală a fost ilustrat într-o revizuire a 01 pacienți cu boală cardiacă ischemică, FEVS de 28%, toți având dovezi de viabilitate miocardică.71 Cu toate acestea, în ciuda prezenței unei viabilități substanțiale, o treime dintre pacienți nu au prezentat nicio îmbunătățire a FEVS sau vreo reducere a volumului ventricular. În schimb, celelalte două treimi dintre pacienți, care au înregistrat o îmbunătățire semnificativă a FEVS, toți au avut volume fine-sistolice ale VS mai mici.71

Există unele dovezi că terapia medicală prechirurgicală cu (5-blocante poate crește probabilitatea ca revascularizarea chirurgicală să îmbunătățească rezultatele și să inverseze remodelarea atunci când miocardul este viabil. În studiul Carvedilol Hibernation Reversible Ischeemia Trial, Marker of Success (CHRISTMAS), studiu, 387 de pacienți cu cardiomiopatie

ischemică au fost tratați cu o relație semnificativă de luni sau luni cu cardiopatie ischemică. Între numărul de segmente cardiace cu miocard hibernant la momentul inițial și îmbunătățirea FEVS a fost evidentă cu terapia cu carvedilol, în timp ce pacienții tratați cu placebo nu au avut nicio îmbunătățire a FEVS.72 S-a emis ipoteza că p-blocarea poate îmbunătăți funcția de hibernare a miocardului prin reducerea consumului de oxigen miocardic și creșterea perfuziei inverse, ceea ce a îmbunătățit în final perfuzia diferită27.

Îmbunătățirea supraviețuirii

Rapoartele unor studii observaționale mici au sugerat că supraviețuirea îmbunătățită după CABG poate să nu necesite o îmbunătățire a funcției VS.36 Rezultatele inițiale ale unor studii observaționale mari, cum ar fi CASS, și o analiză post-hoc din studiul Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) au sugerat că CABG a îmbunătățit rezultatele în comparație cu pacienții cu boală coronariană și terapie medicală numai cu boala coronariană. disfuncție.26-73-74 În acele studii însă, viabilitatea miocardică nu a fost evaluată.

Rezultatele studiilor observaționale ulterioare au sugerat că beneficiul de supraviețuire cu revascularizare în cardiomiopatia ischemică a fost limitat la pacienții cu miocard viabil31,37,75-77 (Figura 55-3). Beneficiul potențial de supraviețuire derivat din revascularizare a fost cel mai bine demonstrat într-o meta-analiză a 24 de studii de viabilitate nerandomizate care au implicat 3088 de pacienți cu boală coronariană și disfuncție VS (FEVS medie = 32%).31 Printre pacienții cu viabilitate miocardică, revascularizarea a produs o reducere semnificativă a mortalității cu 80% față de terapie medicală cu 3,6% anual. În plus, a fost observată o relație directă între severitatea disfuncției VS și amploarea beneficiului. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență în mortalitatea anuală cu revascularizare la pacienții fără viabilitate miocardică (mortalitate anuală 7,7% față de 6,2% cu terapie medicală).

Constatări similare privind îmbunătățirea supraviețuirii după revascularizare au fost documentate la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și miocard hibernant (viabil), evaluate prin PET.76-77 Rata mortalității cardiace a fost semnificativ mai mică în rândul pacienților care au suferit revascularizare decât în rândul pacienților tratați medical (13% vs. 24%). În rândul pacienților tratați medical, riscul de mortalitate cardiacă a fost de peste trei ori mai mare decât în rândul pacienților supuși terapiei chirurgicale atunci când gradul de nepotrivire a fost mai mare de 20%. Cu o nepotrivire de 20% sau mai mică, în schimb, nu a existat o creștere a mortalității în rândul pacienților tratați medical sau chirurgical. Din nefericire, lipsesc studiile clinice prospective randomizate cu terapii medicale contemporane și cu dispozitive; se speră că studiul STICH în curs de desfășurare va face lumină asupra acestei probleme în subgrupul de pacienți care sunt supuși unor studii imagistice nucleare.

Rezumat

Revascularizarea chirurgicală rămâne în prezent o opțiune de tratament importantă pentru cardiomiopatia ischemică. Îmbunătățirile tehnicilor chirurgicale, împreună cu noi modalități imagistice și modele de stratificare a riscului, cu scopul de a revasculariza numai miocardul viabil, au condus la rezultate îmbunătățite pe termen scurt și lung în studiile clinice nerandomizate.

CHIRURGIA VALVULUI PENTRU DISFUNCȚIA VENTRICULARĂ STÂNGĂ (vezi capitolul 29)

Mulți pacienți cu insuficiență cardiacă sau disfuncție VS prezintă leziuni valvulare semnificative clinic. Se estimează că aproape 50% dintre pacienții cu FEVS mai mică de 35% au insuficiență mitrală de gradele 3 până la 4+ și 35% au regurgitare tricuspidiană de gradele 3 până la 4+ (vezi și capitolul 29).78 Regurgitarea mitrală sau tricuspidiană severă a fost legată de rezultate adverse și de boli cardiace crescute, mortalitate și insuficiență cardiacă frecventă78. tratamentul chirurgical al multor leziuni valvulare este o terapie bine acceptată, în special pentru valva aortică. Cu toate acestea, alte combinații de tulburări valvulare cu disfuncție VS sunt mai controversate, iar mulți pacienți au fost considerați prea bolnavi pentru a rezista la intervenții chirurgicale. Din punct de vedere istoric, clinicienii au fost învățați că înlocuirea valvei mitrale la pacienții cu FEVS mai mică de 40% nu trebuie efectuată din cauza ratei ridicate a mortalității operatorii.80 Cu toate acestea, la

în acel moment, valva mitrală a fost înlocuită cu o proteză cu bilă în cușcă și, simultan, au fost îndepărtați atât mușchii papilari, cât și întregul aparat subvalvular. În zilele noastre, este recunoscută importanța unei interacțiuni valvulo-ventriculare intacte. Odată cu schimbarea opiniei chirurgicale mai mult în favoarea reparațiilor mitrale decât a înlocuirilor, interesul a reapărut în domeniul chirurgiei valvulare ca parte a strategiei de tratament pentru disfuncția VS. Această secțiune se concentrează în principal pe opțiunile chirurgicale pentru boala valvulară la pacienții cu disfuncție severă a VS; Tratamentul chirurgical pentru leziunile valvulare fără sau cu disfuncție VS ușoară până la moderată este fie bine acceptat, fie abordat în continuare în capitolul 29.

Regurgitarea mitrală funcțională la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă

Fiziopatologia

Integritatea valvei mitrale în formă de șa este susținută de coaptarea foițelor anterioare și posterioare în planul inelar în timpul sistolei ventriculare, într-un design care micșorează efortul foliar, inelar și cordal81. Șase componente sunt responsabile pentru o funcție optimă a valvei: inelul valvei, foișoarele, corda, muschiul papilar și tendinocarul stâng; oricare dintre ele poate prezenta defecte care duc la disfuncția valvei mitrale. În cardiomiopatia ischemică și nonischemică, insuficiența mitrală funcțională rezultă de obicei din anomalii geometrice ale ventriculului stâng și duce la disfuncția unei valve mitrale morfologic normale. Mărirea ventriculului stâng provoacă insuficiență mitrală funcțională prin dilatarea inelară, o creștere a distanței mușchilor interpapilari, creșterea legăturii foliare (alungirea și întinderea cordelor tendinee din cauza măririi cardiace) și scăderea forțelor de închidere din slăbiciune musculară, în plus față de asincronia mușchilor papilari, rezultatul

insuficienței contractile coap81 este sincronizarea coap81. foliole normale morfologic și insuficiență mitrală centrală (Figura 55-4). Există o suprapunere clară între insuficiența mitrală funcțională și IMR ischemică, iar rapoartele de insuficiență mitrală funcțională rezultată din insuficiență cardiacă includ cazuri de pacienți cu cardiomiopatie ischemică. Cu toate acestea, caracteristicile clinice și managementul IMR, inclusiv regurgitarea mitrală în asociere cu infarctul miocardic, sunt discutate separat.

FIGURA 55-4 Caracteristici fiziopatologice ale insuficienței mitrale funcționale. CT, corde tendinee; VM, valvă mitrală; PM, mușchi papilar. (Din Bursi F, Enriquez-Sarano M, Nkomo VT, et al. Insuficiența cardiacă și moartea după infarct miocardic în comunitate: rolul emergent al insuficienței mitrale. Circulație 2005; 1 1 1: 295-301.)

Opțiuni de tratament nechirurgical

Ca și în cazul insuficienței mitrale care rezultă din boala valvulară primară, insuficiența mitrală funcțională impune o sarcină hemodinamică importantă ventriculului stâng, ceea ce contribuie la hipertrofia și dilatarea excentrică în continuare, ceea ce crește gradul de insuficiență mitrală și insuficiență cardiacă; astfel, există un cerc vicios.84-85 Din fericire, tratamentul insuficienței cardiace a evoluat de la terapia dirijată pe simptom la tratamente capabile să modifice istoria naturală a bolii și uneori atenuarea insuficienței mitrale funcționale. Terapia medicală și chirurgicală și, pentru pacienții cu întârziere a conducerii interventriculare, CRT poate fi benefică. Terapiile farmaceutice includ antagoniști ai activării neurohormonale, cum ar fi inhibitorii ECA, blocanții receptorilor de aldosteron și agenții p-adrenergici, care pot inversa remodelarea ventriculară adversă în insuficiența cardiacă. terapiile pot reduce, de asemenea, gradul de insuficiență mitrală funcțională. Cu toate acestea, pacienții cu insuficiență cardiacă avansată prezintă de obicei insuficiență mitrală semnificativă în ciuda utilizării acestor terapii și, prin urmare, sunt adesea îndrumați pentru tratament chirurgical cardiovascular.

Repararea valvei mitrale

În mod tradițional, riscul asociat cu corectarea chirurgicală a insuficienței mitrale în contextul disfuncției severe a VS a fost considerat prohibitiv. Bolling și colegii89 au fost primii care au demonstrat că această abordare a fost fezabilă și ar putea fi efectuată cu o morbiditate rezonabil scăzută. Ei au folosit o reparație de anuloplastie subdimensionată, care a corectat eficient insuficiența mitrală funcțională la pacienții cu insuficiență cardiacă. La peste 200 de pacienți cu cardiomiopatie, FEVS mai mică de 20% și insuficiență mitrală funcțională severă, repararea valvei mitrale a fost asociată cu rate de supraviețuire actuarială la 1, 2 și 5 ani de 82%, 71% și, respectiv, 52%90. volumul și indicele cardiac, împreună cu o reducere a indicelui de sfericitate la evaluarea de urmărire la 24 de luni.90 Aceste rezultate au fost confirmate de o serie de cazuri la Clinica Cleveland în care au fost documentate rate de supraviețuire îmbunătățite și efecte pozitive asupra remodelării

inverse, în plus față de numărul redus de spitalizări pentru insuficiență cardiacă în perioada de urmărire91.

Cea mai convingătoare dovadă a siguranței și eficacității reparației valvei mitrale pentru insuficiența mitrală funcțională a fost obținută în starea de chirurgie a valvei mitrale a prospectului Acorn Clinical Trial.92 Acest studiu al dispozitivului CorCap a implicat 193 de pacienți care au primit un tratament medical optim, care au avut insuficiență mitrală funcțională semnificativă, FEVS medie de 24%, clasa medie NY7 cm dimetru sau dimetrul HA7 mediu sau dimetrul final. insuficiență cardiacă IV; majoritatea pacienților (94%) au avut cardiomiopatie idiopatică. Pacienții au fost supuși reparației valvei mitrale cu un inel de anuloplastie mitrală „subdimensionată" (84%) sau a unei intervenții chirurgicale de înlocuire a valvei (16%). Ratele de supraviețuire au fost de 98,4% la 30 de zile după operație și de 85,2% la 24 de luni și au existat dovezi progresive și susținute de remodelare VS după intervenția chirurgicală a valvei mitrale. Rezultatele importante au fost că insuficiența mitrală a fost abolită cu succes și repararea valvei mitrale a fost durabilă; 88,4% dintre pacienți au avut insuficiență mitrală de gradul 0 sau 1 după 2 ani, iar reoperația a fost necesară doar de 2% dintre pacienți.

O slăbiciune a tuturor studiilor menționate mai sus a fost că le lipsea un grup de control comparabil de subiecți care nu au suferit o intervenție chirurgicală. Concluziile acestor serii chirurgicale observaționale au fost ulterior contestate de Wu și asociații.93 Într-o analiză nerandomizată cu potrivire în funcție de propensiune, 126 de pacienți cărora li s-a efectuat anuloplastia valvei mitrale au fost comparați cu 293 care nu au făcut-o. Deși ambele grupuri au avut grade similare de insuficiență mitrală funcțională severă, nu a fost evidentă nicio îmbunătățire netă a supraviețuirii pe termen lung (sau a obiectivului combinat de mortalitate sau transplant de urgență) la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală, indiferent de cauza insuficienței cardiace (fie ischemică sau nonischemică). Acest studiu provocator, dar retrospectiv, a lipsit urmărirea indicilor remodelării structurale ventriculare, a lipsit analiza ameliorării simptomelor, terapia medicală controlată inadecvat și a furnizat puține informații despre durabilitatea reparării.

Împreună, aceste experiențe demonstrează că la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă și insuficiență mitrală funcțională, repararea valvei mitrale cu un inel de anuloplastie complet subdimensionat și fără alterarea aparatului subvalvular poate fi efectuată în siguranță, cu rate scăzute de mortalitate operativă la 30 de zile (<2%); probabil ca aceasta operatie are efecte pozitive si asupra remodelarii inverse, daca este efectuata de chirurgi cu experienta in repararea valvei mitrale. Cu toate acestea, doar un studiu randomizat poate determina în mod definitiv dacă intervenția chirurgicală este asociată cu un beneficiu legat de mortalitate. Lipsa unui beneficiu dovedit pe termen lung al reparației valvei mitrale a insuficienței mitrale funcționale este, prin urmare, reflectată și în ghidurile publicate din marile societăți. Ghidurile privind insuficiența cardiacă din 2009 ale Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii (ACC/AHA)94 au remarcat că eficacitatea reparării sau înlocuirii valvei mitrale pentru insuficiența mitrală secundară severă în IC în stadiu terminal refractar „nu a fost stabilită" (clasa IIb, nivel de evidență C) și

„nu a fost în general recomandată" de ghidurile de practică ale 20596 Heart Failure Society of the America. Repararea valvei mitrale este considerată o alternativă la transplant, pacientul trebuie informat că, deși simptomele sunt adesea îmbunătățite, nu există dovezi clare privind un beneficiu pe termen lung legat de mortalitate. De asemenea, factorii care împiedică în general repararea valvei mitrale la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată includ boala valvulară mitrală primară care nu poate fi reparată, insuficiența aortică severă și insuficiența mitrală de lungă durată antecedentă apariției disfuncției VS cu mărire marcată a VS sau dependența de terapia inotropă.

Regurgitarea mitrală ischemică la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă

Fiziopatologia

IMR este o complicație care apare cel mai adesea după un infarct miocardic cu afectare permanentă a mușchiului papilar sau a miocardului adiacent. În plus, poate apărea cu ischemie acută, dar dispare de obicei după ce ischemia se rezolvă. Cu toate acestea, insuficiența mitrală preexistentă poate deveni mai severă în prezența ischemiei suprapuse. Deși IMR este, în cazuri rare, cauzată de o ruptură a mușchiului papilar, care impune întotdeauna o intervenție chirurgicală urgentă, cei mai mulți pacienți afectați au IMR „funcțională", similar insuficienței mitrale funcționale în cardiomiopatia dilatată, în care mușchii papilari, cordele și foile valvulare sunt normali, dar există o coapsă slabă a foliarului și nu este restrânsă mișcarea foliară. ecocardiografie. Cu toate acestea, există două diferențe importante între condiții. În primul rând, în comparație cu pacienții care au cardiomiopatie dilatativă, mulți pacienți cu IMR au nevoie de CABG și, astfel, clinicienii trebuie adesea să decidă dacă valva mitrală trebuie sau nu tratată. În al doilea rând, în timp ce dilatarea VS în cardiomiopatia dilatată este mai sferică, pacienții cu cardiomiopatie ischemică au unul sau mai multe segmente de hipokinezie, akinezie sau diskinezie care duc la remodelarea locală a VS, modificând astfel forma geometrică a ventriculului stâng într-un mod diferit. Mulți clinicieni încă folosesc termenul „disfuncție a mușchilor papilari" pentru a descrie pacienții cu IMR, dar aceasta este o denumire greșită, deoarece disfuncția mușchilor papilari singură nu explică mecanismul IMR. Mușchiul papilar este disfuncțional deoarece peretele VS — în special segmentul posterolateral, pe care este inserat — este disfuncțional și geometria ventriculului este perturbată. Prin urmare, IMR este un proces patologic mai complex a cărui reparare cu succes este, de asemenea, mai dificilă. Aceste întrebări importante legate de IMR, inclusiv repararea versus înlocuirea și CABG singur versus CABG cu chirurgia valvei mitrale, sunt abordate în studiile clinice în curs de desfășurare ale rețelei de chirurgie sponsorizate de National Heart, Lung, and Blood Institute: Comparing the Effectiveness of Repairing Versus Replaceing the Heart's Mitral Valve in People with Severe Chronicical Regurgitation Ischemic (http:// trials.gov/ct2/show/NCT00807040) și compararea eficacității unei proceduri de reparare a valvei mitrale în combinație cu bypass arterial coronarian (CABG) versus CABG Alone la persoanele cu insuficiență mitrală ischemică moderată (http://clinicaltrials.gov/ct2/NCT2/s8080w).

Repararea valvei mitrale

Pacienții cu cardiomiopatie ischemică trebuie tratați cu terapiile obișnuite pentru insuficiența cardiacă, inclusiv agenți farmaceutici și terapii de stimulare. Cu toate acestea, terapia medicală nu joacă un rol major în gestionarea IMR în sine. Printre pacienții care au IMR în asociere cu un infarct miocardic acut, reperfuzia poate reduce uneori remodelarea localizată a VS și poate preveni sau trata IMR, mai ales în situații acute. Cu toate acestea, tratamentul chirurgical optim al IMR mult timp după infarctul miocardic este o chestiune de controversă și există o mare variație în practică între chirurgii cardiovasculari. O mare parte din această controversă provine din lipsa de date bune care să abordeze această problemă. Deși se crede că repararea valvei mitrale este preferată față de înlocuirea valvei mitrale, nu au existat studii randomizate în care repararea valvei mitrale să fi fost comparată cu înlocuirea cu CABG sau în care CABG în monoterapie a fost comparată cu CABG plus repararea valvei mitrale. Studiile clinice aflate in desfasurare ale Cardiothoracic Surgical Trials Network (http://www.ctsurgerynet.org/currenttrials.html) si rezultatele viitoare vor oferi dovezile necesare.

Serii observaționale au dat rezultate contradictorii cu privire la efectul revascularizării tardive cu sau fără intervenția chirurgicală a valvei mitrale pentru reducerea IMR. Conform unei analize în care CABG a fost efectuat la 136 de pacienți cu IMR moderată până la severă, 40% au continuat să aibă insuficiență mitrală moderată până la severă (grad 3+ până la 4+), 51% au avut o oarecare ameliorare până la insuficiență mitrală ușoară (grad 2+) și 9% au experimentat chiar o dispariție totală a insuficienței mitrale moderate în rândul pacienților cu IMR severă, la un alt grup. Chirurgia valvei mitrale la momentul CABG poate să nu îmbunătățească nici starea simptomelor, nici supraviețuirea în comparație cu CABG în monoterapie.97 Clinica Cleveland a raportat cea mai mare serie de până acum în care CABG plus anuloplastia valvei mitrale (n = 290) a fost comparată cu CABG singur (n = 100) pentru pacienții cu funcție ischemică și cardiomiopatie severă. în funcție de demografie, amploarea bolii coronariene, mișcarea peretelui regional și constatările privind ecocardiografia cantitativă. Ratele de supraviețuire la 1, 5 și 10 ani au fost de 88%, 75% și 47% după CABG în monoterapie și 92%, 74% și 39% după CABG cu anuloplastie de valvă mitrală (P = 0,6) (Figura 55-5). Cu toate acestea, pacienții cărora li s-a efectuat CABG singuri au avut mai multe șanse de a avea insuficiență mitrală postoperatorie de grad 3+ sau 4+ decât cei supuși CABG cu anuloplastie de valvă mitrală (48% față de 12% la 1 an; P < 0,0001) (Figura 55-6). Cu toate acestea, clasa funcțională NYHA sa îmbunătățit substanțial în ambele grupuri (P < 0,001) și a rămas îmbunătățită la 5 ani. Prin urmare, autorii au concluzionat că, deși CABG cu anuloplastia valvei mitrale reduce IMR postoperator și îmbunătățește simptomele precoce în comparație cu CABG singur, nu îmbunătățește starea funcțională pe termen lung sau supraviețuirea la pacienții cu IMR funcțională severă. Ei au emis ipoteza că anuloplastia valvei mitrale singură, fără a aborda boala ventriculară de bază, a fost probabil insuficientă pentru a îmbunătăți rezultatele clinice pe termen lung. Prin urmare, deși revascularizarea cu repararea valvei mitrale probabil îmbunătățește simptomele și reduce IMR mai mult decât CABG singur la pacienții cu cardiomiopatie ischemică, nicio dată nu confirmă că rezultatele pe termen lung sunt mai bune.

Chirurgia valvei tricuspidă la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă

Regurgitarea tricuspidiană este o anomalie foarte frecventă și adesea nu este abordată în timpul intervențiilor chirurgicale cu insuficiență cardiacă. Indiferent de cauză, insuficiența tricuspidiană este asociată cu scăderea supraviețuirii.85-99 În insuficiența cardiacă, tipul de insuficiență tricuspidiană este aproape întotdeauna funcțională, fiind cauzată de dilatarea ventriculului drept și a inelului tricuspidian ca urmare a presiunilor mari ale arterei pulmonare induse de insuficiența cardiacă stângă. Aceasta duce la curgerea înapoi a sângelui în atriul drept în timpul sistolei; când regurgitarea tricuspidiană este doar ușoară sau moderată, aceasta nu are consecințe hemodinamice majore deoarece atriul drept este foarte compliant. Cu toate acestea, atunci când regurgitarea tricuspidiană este severă, presiunea atrială dreaptă și venoasă centrală crește, ceea ce are ca rezultat semne și simptome de insuficiență cardiacă pe partea dreaptă și, în cele din urmă, o scădere a debitului cardiac înainte.

Există o noțiune preconcepută conform căreia corectarea presiunilor mari ale arterelor pulmonare poate duce la ameliorarea insuficienței tricuspidiene, chiar dacă este severă, dacă regurgitarea este funcțională și nu este prezentă boala valvulară intrinsecă. Totuși, datele de la Clinica Cleveland arată că la 845 de pacienți cu insuficiență tricuspidiană moderată sau severă care au suferit intervenții chirurgicale izolate de valvă mitrală, mai mult de jumătate prezentau încă insuficiență tricuspidiană moderată sau severă, care avea tendința de a crește și mai mult în timp; acest rezultat sugerează că pacienții ar fi beneficiat de o intervenție chirurgicală concomitentă a valvei tricuspide (vezi McCarthy, 100 p. 164). În plus, rezultatele studiilor observaționale sugerează că după

FIGURA 55-6 Insuficiență mitrală (MR) moderată până la severă după grefa de bypass coronarian (CABG) sau CABG cu anuloplastie de valvă mitrală (MV) la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și insuficiență mitrală ischemică. (De la Multicenter Postinfarction Study Group. Stratificarea riscului și supraviețuirea după infarctul miocardic. N EnglJ Med 1983;309:331-336.)

interventie chirurgicala de regurgitare tricuspidiana de succes, ventriculul drept se va remodela, cu imbunatatirea ulterioara a functiei sale la majoritatea pacientilor; cu toate acestea, 10% până la 20% dintre pacienți au insuficiență tricuspidiană persistentă moderată până la severă la scurt timp după intervenție chirurgicală.101-102

Chirurgia valvei aortice la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă

Stenoza valvei aortice

Rezultatele înlocuirii valvei la pacienții cu funcție ventriculară normală sunt similare cu cele la pacienții cu funcție VS ușoară sau moderat redusă. Mai mult, FEVS redusă, care este secundară postsarcină excesivă, este adesea corectată imediat prin înlocuirea valvei.103'104 În comparație, pacienții cu funcție ventriculară sever redusă (FEVS = 25%

până la 35%) pot să nu experimenteze deseori rezolvarea completă a simptomelor după înlocuirea valvei. Cu toate acestea, supraviețuirea este încă îmbunătățită în acest cadru, deși intervenția chirurgicală este asociată cu o rată ridicată a mortalității operatorii (9%).105

Numai dacă funcția ventriculară este extrem de redusă (în general, <25%) apar incertitudini în selectarea pacienților care ar putea beneficia de intervenție chirurgicală. Acești pacienți ar putea să nu poată genera un gradient mare în valva aortică în ciuda îngustării semnificative a valvei (vezi și capitolul 29) și necesită teste diagnostice suplimentare. Unii pacienți cu stenoză valvulară aortică cu gradient scăzut au stenoză valvulară aortică adevărată severă, în timp ce alții au stenoză pseudo-aortică, în care gradientul de presiune transvalvular este scăzut datorită combinației dintre stenoza valvei aortice moderate și debitul cardiac scăzut. Stenoza adevărată se distinge de stenoza valvei pseudo-aortice prin evaluarea modificărilor ecocardiografice ale măsurătorilor hemodinamice și structurale ca răspuns la dobutamina, care în mod normal crește debitul cardiac. În stenoza valvei pseudo-aortice, aria valvei aortice crește de obicei pe măsură ce funcția ventriculară se îmbunătățește, în timp ce în stenoza valvei aortice adevărate, această zonă nu crește. În plus, pacienții cu rezervă contractilă ca răspuns la dobutamina au un rezultat mult mai bun după intervenție chirurgicală. Deși pacienții cu gradient scăzut, stenoza valvei aortice adevărate au rate mari de mortalitate perioperatorie și postoperatorie, intervenția chirurgicală este totuși recomandată deoarece înlocuirea valvei este asociată cu rezultate mai bune decât terapia medicală continuă. (41% și 15%; $P < .0001$).106

Unii pacienți în stare critică cu stenoză adevărată a valvei aortice sunt prea instabili din punct de vedere hemodinamic și prezintă un risc prea mare de mortalitate pentru a fi supuși operației. Astfel de pacienți pot fi stabilizați înainte de operație prin intervenție medicală judicioasă sau proceduri intervenționale. Sa demonstrat că utilizarea nitroprusiatului în timpul monitorizării hemodinamice continue cu cateter de arteră pulmonară conduce la creșteri semnificative ale indicelui cardiac și reduceri semnificative ale presiunii arteriale medii și ale rezistenței vasculare sistemice la pacienții stabilizatori, ceea ce face ca intervenția chirurgicală ulterioară de înlocuire a valvei aortice să fie mai sigură.

gradientul valvei și poate îmbunătăți, de asemenea, simptomele. Deși promițătoare și fac obiectul unor investigații intense, aceste proceduri sunt asociate cu rate mari de morbiditate și, în cazul valvotomiei, doar eficacitate tranzitorie.

Insuficiență valvulară aortică

Sarcina de volum cu dilatarea VS ulterioară la pacienții cu insuficiență aortică cronică este similară cu sarcina de volum a insuficienței mitrale care poate fi afectată de terapia farmacologică (vasodilatatoare precum nifedipina și inhibitorii ECA) și inversată prin înlocuirea valvei. Evaluarea mărimii și funcției VS este importantă deoarece acești

parametri nu sunt întotdeauna corelați cu simptomele.108-109 Cu toate acestea, prognosticul pacienților cu insuficiență aortică este determinat în mare măsură de starea simptomatologiei și de dimensiunea și funcția VS.108-109 Un volum telesistolic al VS mai mare de 60 mL/m2, dimensiunea finală sau 50 mm2 sau 50 mm. FEVS mai mică de 50% indică de obicei o depresie gravă a funcției sistolice VS cu rezultate adverse dacă nu este corectată chirurgical. Corectarea chirurgicală a leziunii regurgitante produce, de obicei, cel puțin o oarecare ameliorare a simptomelor, indiferent de starea funcțională a ventriculului.110,111 În plus, deși studiile anterioare au indicat un risc ridicat de mortalitate în rândul pacienților cu FEVS sever deprimată, datele actuale indică faptul că ratele de supraviețuire timpurie și la 5 ani ar fi similare cu cele la pacienții cu funcție McCarthy mai bună. 167). Mai mult, multe dintre rezultatele slabe raportate cu înlocuirea valvei aortice pentru insuficiența aortică (vezi și capitolul 29) și afectarea severă a VS au apărut atunci când protecția miocardică era mai puțin sofisticată și atunci când protezele valvulare (cum ar fi valva mecanică Starr-Edwards) au avut gradienți mari, ceea ce a scăzut substanțial posibilitatea de recuperare a VS.

Datorită rezultatelor îmbunătățite, chirurgia valvei aortice pentru stenoza valvei aortice sau regurgitarea aortică poate fi luată în considerare pentru mulți pacienți cu disfuncție severă a VS, adesea cu rezultate excelente care îndepărtează necesitatea transplantului cardiac. Unele centre au experiență în repararea valvei aortice, dar majoritatea încă înlocuiesc valva aortică cu o valvă mecanică sau bioprotetică. Alegerea dintre aceste valve a fost discutată în detaliu în ghidurile ACC/AHA din 2008, care recomandau să se ia în considerare vârsta pacientului, capacitatea de a tolera warfarina și preferințele pacientului.113 Ghidurile susțin că pacienții cu o durată de viață lungă proiectată primesc în general o valvă mecanică datorită durabilității mult mai mari și a supraviețuirii pacientului îmbunătățite după intervenția chirurgicală 15 ani. Indicațiile tradiționale pentru o bioproteză sunt pacienții care nu pot sau nu vor tolera warfarina, cei a căror complianță este incertă și pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mult, deoarece durabilitatea valvei este mai puțin îngrijorătoare.

CHIRURGIA DE RECONSTRUCȚIE VENTRICULARĂ STÂNGA

SVR, sau reducerea volumului, este încercarea chirurgicală activă de a restabili forma ventriculului remodelat patologic la unul care este superior din punct de vedere fiziologic. S-a recunoscut de mult timp că singura RVS poate îmbunătăți funcția cardiacă și starea funcțională a pacientului.114 În situația insuficienței cardiace sistolice, inima se mărește pentru a menține volumul stroke, dar în detrimentul mai multor dezavantaje fiziologice și mecanice: creșterea stresului peretelui miocardic, hipoperfuzie și ischemie subendocardică, creșterea mecanismului miocardic de nepotrivire a oxigenului și activarea nepotrivirii de oxigen postoperator. Modificările de dimensiune și geometrie duc la disfuncție progresivă a VS și agravarea insuficienței cardiace. Uneori este posibilă îndepărtarea chirurgicală sau excluderea unor porțiuni din miocardul disfuncțional, teritoriile infarctate sau ambele pentru a returna cavitatea VS într-o cameră mai mică, cu o geometrie și proprietăți fiziologice mai normale. Reducerea dimensiunilor cavității interne pe baza legii lui Laplace

ajută la reducerea stresului peretelui final-sistolic și telediastolic, ceea ce duce la reducerea consumului de oxigen miocardic și ajută la îmbunătățirea eficienței miocardice, care s-a dovedit că ameliorează simptomele insuficienței cardiace și îmbunătățește rezultatele.115-117. a peretelui lateral în cazul reconstrucției chirurgicale anterioare ale VS.115 După cum sa discutat mai devreme, studiul STICH, randomizat, prospectiv, nu a demonstrat un beneficiu atunci când RVS a fost efectuată cu CABG (vezi Figura 23-11).23 Mulți clinicieni cred cu fermitate, totuși, că pacienții selectați corespunzător pot beneficia de RVS. Teoria și datele care susțin utilizarea SVR sunt revizuite după cum urmează.

Patru evoluții au afectat reconstrucția chirurgicală actuală a VS pentru cardiomiopatia ischemică. În primul rând, anevrismele ventriculare clasice sunt mult mai puțin frecvente acum, din cauza utilizării intervențiilor coronariene percutanate agresive, a utilizării agenților trombolitici și a utilizării bazate pe dovezi a agenților de blocare neurohormonală după infarctul miocardic.118-123 În al doilea rând, tehnica reconstrucției ventriculare a evoluat de la repararea peretelui liniar până la repararea completă a peretelui liniar în excluderea completă. sept cicatrizat.124-127 În al treilea rând, conceptul de reconstrucție pentru segmentele discinetice ale VS a fost extins pentru a include zone acinetice, cicatrice, dar neaneurismale ale VS.128-131 În al patrulea rând, crioablația poate fi utilizată pentru a trata focarele de tahiaritmii, iar procedurile RVS sunt de obicei combinate cu intervenții chirurgicale CABG și valvulare. Chirurgul trebuie să dea dovadă de grijă extremă pentru a se asigura că cavitatea VS nu este prea mică după RVS și că valva mitrală rămâne competentă. Ocazional, pacientul trebuie să revină la bypass cardiopulmonar pentru a crește volumul VS sau pentru a se supune reparației valvei mitrale după RVS. Prin urmare, ecocardiografia transesofagiană joacă un rol foarte important în managementul chirurgical al pacienților supuși RVS.

Indicatii pentru chirurgia de remodelare in cardiomiopatia ischemica

Indicațiile clasice au inclus insuficiența cardiacă congestivă, embolia provenită dintr-un tromb conținut în anevrism și aritmiile ventriculare maligne persistente, în ciuda terapiei medicale optime. Cu toate acestea, mulți pacienți sunt supuși unei intervenții chirurgicale de remodelare doar pentru că chirurgul este angajat și are experiență în această operație cardiacă dificilă din punct de vedere tehnic. În experiența Clinicii Cleveland, un anevrism cu pereți subțiri care se prăbușește cu aerisirea aortei sau a atriului stâng trebuie să fie prezent, cel mai adesea în vecinătatea arterei coronare descendente anterioare stângi. Dacă cicatricea difuză este amestecată cu mușchi în toate cele trei teritorii ale arterelor coronare, adesea nu se întreprinde nicio reconstrucție deoarece nu există o zonă discretă de rezecat. După cum sa explicat anterior, studiile de viabilitate sunt doar 80% până la 90% precise; prin urmare, zonele care se dovedesc a fi mușchi cu pereți groși intraoperator nu sunt rezecate, chiar dacă „cicatricea" a fost indicată în studiul de viabilitate. Toate eforturile sunt întreprinse pentru a revasculariza în mod optim zonele cu grosimea pereților păstrată. Cel mai adesea, reconstrucția este efectuată pentru un anevrism diskinetic adevărat, deși cicatricea transmurală dintr-un segment akinetic cu pereți subțiri ar putea fi, de asemenea, rezecata. După cum sa menționat, opiniile despre acest conflict, având în vedere rezultatele

STICH raportate, care arată lipsa de beneficii. Dor117 a propus indicații similare pentru chirurgia reconstructivă ventriculară la pacienții asimptomatici care au suferit anterior infarct miocardic anteroseptal și au avut ventriculul stâng dilatat (indice de volum final diastolic > 100 ml/m2), FEVS mai mică de 20%, dischineză regională VS sau akineză afectând mai mult de simptomele cardiace, ventriculare și ventriculare. eșec, sau aritmii sau ischemie inductibilă la testele provocatoare. Contraindicațiile relative sunt presiunea sistolică în artera pulmonară mai mare de 60 mm Hg, disfuncția ventriculară dreaptă severă și diskinezia regională sau akinezia fără dilatarea ventriculului.117

La Clinica Cleveland, intervenția chirurgicală de remodelare nu se efectuează la pacienții cu insuficiență cardiacă inotropă în stadiul D deoarece acești pacienți nu vor beneficia de procedură; ar trebui luate în considerare în schimb pentru transplantul cardiac sau LVAD dacă este adecvat din punct de vedere clinic (vezi capitolul 56). În plus, medicii de la Clinica Cleveland consideră că este prudent ca, înainte de intervenția chirurgicală de remodelare, acești pacienți să fie examinați pentru transplant cardiac sau LVAD. Regiunile de diskineză sau cicatrice care sunt fotografiate preoperator sunt regiuni akinetice compuse din insule de miocard amestecate cu cicatrice care nu are o grosime totală. Aceste zone pete nu sunt rezecate și adesea nu se îmbunătățesc atunci când sunt revascularizate; ca urmare, cursul postoperator este o provocare, iar suportul mecanic și transplantul sunt adesea necesare.

Tehnici pentru chirurgia de remodelare în cardiomiopatia ischemică

Dor Procedura

Procedura Dor, numită și „plastie de plasture circulare endoventriculare", este indicată numai atunci când s-a format un anevrism după un infarct miocardic.132 În jurul unui anevrism cicatriciat neviabil este creată o cusătură de șnur de poșetă (Figura 55-7). Apoi anevrismul este exclus, iar defectul rezidual este acoperit de un plasture din poliester (Dacron), pericard sau un lambou de țesut autolog. Cicatricea anevrismală rămasă este apoi închisă peste exteriorul plasturelui pentru a oferi o stabilitate suplimentară reparației. Rezultatul este restabilirea geometriei „normale" a camerei VS și îmbunătățirea funcției VS. Operația scurtează axul lung, dar lasă neschimbată lungimea axei scurte, ceea ce produce o creștere a sfericității ventriculare diastolice, în timp ce forma sistolice devine mai eliptică.133 Potrivit unui raport multicentric, la 662 de pacienți care au fost supuși procedurii RVS, rata globală a mortalității spitalicești a fost de 7,7% cu CAB și aG9% (4,1% și CAB. repararea valvei mitrale).134 O ameliorare a FEVS (de la 29,7% ± 11,3% la 40,0% ± 12,3%) cu o reducere a volumului telesistolic (de la 96 ± 63 mL/m2 la 62 ± 39 mL/m2; P < .054 a fost observată rata de supraviețuire). 89,4% ± 1,3% și 88,7% au evitat readmisia la spital pentru insuficiență cardiacă.134 Studiul STICH nu a demonstrat o reducere a spitalizărilor pentru toate cauzele sau pentru cauze cardiace la un interval median de urmărire de 48 de luni.23

Abordarea clinicii Cleveland

La Clinica Cleveland, cei mai mulți (89%) dintre pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de remodelare pentru cardiomiopatie ischemică sunt supuși și CABG, iar aproape 50% sunt supuși unei intervenții chirurgicale de valvă mitrală concomitentă, mai ales dacă regurgitarea este de gradul 2+ sau mai mare.135 Operația se realizează printr-o sternotomie completă pe bypass cardiopulmonar. După ce sunt stabilite grefele coronare, valva mitrală este reparată și se efectuează o procedură de labirint modificată dacă pacientul are antecedente de fibrilație atrială. Apendicele atriului stâng este închis sau rezecat pentru a preveni viitoare embolie. Cicatricea VS este deschisă la 2 cm lateral de artera descendentă anterioară stângă, orice tromb VS subiacent este îndepărtat și suturile sunt plasate pentru a retrage pereții subțiri ai VS și, astfel, pentru a facilita expunerea septului, a mușchilor papilari și a zonei de margine a miocardului infarctat și cu aspect normal. Ulterior, anevrismul sau zona cicatrice este rezecata subendocardic, iar crioleziunile sunt aplicate de-a lungul întregii zone de frontieră la pacienții cu antecedente de aritmii ventriculare. Cu

FIGURA 55-7 Reconstrucție ventriculară stângă. A, Incizia pentru reconstrucția ventriculară stângă este de obicei la 2 cm la stânga arterei descendente anterioare stângi (LAD) și se extinde pe 3 până la 5 cm paralel cu artera LAD. Acest lucru este efectuat în mod obișnuit în timp ce inima bate și este goală. B, Reconstrucția începe cu o sutură de șnur plasată în zona de frontieră a infarctului, ușor în cicatrice. C, Când se leagă a doua sutură cu șnur de poșetă, gâtul anevrismului are de obicei 1 până la 3 cm în diametru. În cazuri rare, se folosește un plasture din cauza depozitului de calciu puternic de pe sept care nu poate fi îndepărtat în siguranță sau din cauza îngrijorării că cavitatea ventriculară stângă rămasă va fi foarte mică și va contribui la disfuncția diastolică. Două benzi de pâslă sunt poziționate de fiecare parte a ventriculotomiei. Acestea sunt cusute la locul lor cu suturi orizontale pentru saltea. Suturile saltelei ar trebui să se extindă până la firele de sutură pentru poșetă. În acest fel, cavitatea dintre gâtul anevrismului și peretele liber ventricular stâng este obliterată, iar șansele de sângerare sunt minimizate. D, Ventriculotomia este cusută superficial în două straturi ca o garanție hemostatică finală. (Din McGee, EC, Gillinov, AM, McCarthy, PM (2006) Reverse ventricular remodeling: mechanical options. Curr Opin Cardiol 21:215-220.)

inima care bate, o primă sutură cu șnur de poșetă este plasată în zona de frontieră și fiecare mușcătură este plasată adânc în țesutul cicatrizat. Această sutură este apoi strânsă pentru a crea un „gât". Spre deosebire de procedura DOR, un plasture nu este cusut în mod obișnuit peste această deschidere, deoarece zona diskinetică sau akinetică va fi pur și simplu înlocuită cu o altă zonă akinetică; un plasture este folosit numai atunci când cavitatea VS ar fi prea mică. Prin urmare, se introduce un balon intraventricular umplut la un volum cunoscut de 60 ml/m2 pentru a se asigura că dimensiunea camerei reziduale este adecvată. Astfel, la 95% dintre pacienți, această deschidere este închisă pur și simplu printr-o a doua

sutură cu șnur de poșetă la câțiva milimetri deasupra primei suturi. „Gâtul” rezultat are o lungime mai mică de 1 cm, dar este adesea complet șters odată ce suturile sunt strânse. În cele din urmă, două benzi de pâslă sunt apoi plasate pe suprafața epicardică și se aplică suturi orizontale de saltea care trec prin peretele liber al ventriculului stâng pentru a aproxima zona de frontieră dintre miocardul normal și cel infarct. The

cavitatea ventriculară de sub suturile cu șnur de pungă este aproape complet înconjurată de miocard normal. Această tehnică poate fi vizualizată la http://cvbook.nmh.org (Figura 12). În cazul unui complex QRS larg, derivațiile epicardice VS sunt adesea plasate pentru stimularea biventriculară ulterioară, dacă este indicat clinic.

O cohortă de 220 de pacienți consecutivi de la Clinica Cleveland au suferit SVR între iulie 1997 și iulie 2003; indicația de intervenție chirurgicală a fost insuficiența cardiacă, iar 66% dintre pacienți prezentau simptome de clasa funcțională NYHA III sau IV.135 Media FEVS preoperatorie a fost de 22%, iar diametrul telediastolic mediu al VS a fost de 6,4 cm. Vârsta medie a fost de 61,4 ± 9,0 ani, iar 80% dintre pacienți au fost bărbați. Majoritatea (86%) dintre pacienți au fost supuși CABG concomitent, iar 49% au suferit o intervenție chirurgicală de valvă mitrală. Rata mortalității la 30 de zile a fost de 1%, iar ratele de supraviețuire au fost de 92% la 1 an, 90% la 3 ani și 80% la 5 ani. Dintre supraviețuitorii pentru care au fost disponibile date despre clasa funcțională NYHA, 85% au prezentat simptome de clasa funcțională NYHA I sau II. Mortalitatea a fost prezisă prin FEVS preoperatorie redusă (<20%), indicele de masă corporală de 24 kg/m2 sau mai mic, durata QRS de 130 msec sau mai mult și o cerință postoperatorie pentru terapia de substituție renală. FEVS medie sa îmbunătățit la 24,7% ± 8,86% (P < 0,01), iar volumele VS au fost, de asemenea, semnificativ reduse. Anchetatorii au concluzionat că la pacienții selecționați cu insuficiență cardiacă, RVS, împreună cu revascularizarea și chirurgia valvulară, oferă rate excelente de supraviețuire, îmbunătățește simptomele și îmbunătățește FEVS și dimensiunile VS.135

Studiul STICH menționat mai sus este primul studiu clinic prospectiv, randomizat, în care sunt comparate numai terapia medicală, terapia medicală cu CABG și terapia medicală cu CABG și intervenția chirurgicală de remodelare; se speră ca rezultatele să clarifice ce procedură trebuie efectuată la care pacienți cu cardiomiopatie ischemică. Rezultatele inițiale de la STICH, publicate în 2009 cu date de la o cohortă de 1000 de pacienți, nu au arătat beneficii atunci când RVS a fost adăugată la CABG față de CABG singur; cu toate acestea, rezultatele întregii cohorte trebuie să fie disponibile înainte de a putea fi evaluat rolul terapiei medicale față de terapiile combinate medicale și chirurgicale. Chirurgii cardiaci individuali și centrele cardiotoracice care au experiență vastă și rezultate bune cu RVS vor continua probabil să aplice această procedură la pacienții cu segmente diskinetice care îndeplinesc criteriile lor de selecție dovedite.

Indicații pentru chirurgia de remodelare în cardiomiopatia dilatată

Pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică și dilatare ventriculară extremă cu insuficiență cardiacă avansată sunt îndrumați pentru transplant cardiac. Randas Batista, un chirurg cardiac brazilian, a popularizat o tehnică radicală de ventriculectomie stângă parțială pentru a restabili ventriculul dilatat la o dimensiune și o formă aproape normale.136-137 Procedura lui Batista a implicat îndepărtarea unei secțiuni a peretelui liber VS, între ambii mușchi papilari, extinzându-se de la apex până la inelul mitral. Marginile libere rămase au fost reaproximate și cusute împreună. Valva mitrală și aparatul subvalvular au fost conservate, reparate sau înlocuite, în funcție de cantitatea de țesut îndepărtată. Mai multe centre globale, inclusiv unele din Statele Unite, și-au publicat experiența cu procedura lui Batista. Toți supraviețuitorii au demonstrat o creștere inițială a FEVS, reducerea dimensiunii inimii și îmbunătățirea statusului funcțional clinic până la 6 luni.137-140 Cu toate acestea, în ciuda succesului clinic inițial aparent, la 1 și 3 ani după intervenție chirurgicală, rata de supraviețuire a fost limitată la 80% și 60%, iar lipsa de insuficiență cardiacă simptomatică a fost de doar 49%, respectiv 49%, respectiv 49%, respectiv 49% din pacienți. nu a avut niciun beneficiu, iar până la o altă treime au fost în stare și mai proastă după intervenție chirurgicală, ceea ce a împiedicat în cele din urmă utilizarea pe scară largă a intervenției chirurgicale de remodelare în cardiomiopatia dilatată.141,142 În plus, procedura a fost asociată cu o incidență mare a aritmiilor letale tardive. Ghidurile de practică din 2009 ale ACC/AHA și ghidurile de practică din 2006 ale Societății de insuficiență cardiacă din America au remarcat că ventriculectomia stângă parțială nu este recomandată pentru cardiomiopatia nonischemică.94,95

O altă terapie chirurgicală istorică pentru cardiomiopatia dilatată, denumită „cardimioplastie dinamică”, în care mușchiul dorsal mare este înfășurat în jurul inimii și stimulat în timpul sistolei ventriculare, a atras inițial un mare interes. Ameliorarea simptomatică a apărut după cardiomioplastie, deși mecanismul beneficiului nu a fost clar. A fost început un studiu clinic randomizat amplu de cardiomioplastie. Cu toate acestea, numai pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III NYHA au fost considerați potriviți pentru recrutare, deoarece rata mortalității chirurgicale a fost considerată prea mare pentru pacienții cu insuficiență cardiacă mai avansată (30% pentru clasa IV). Studiul a fost încheiat prematur din cauza randomizării întârziate și a îmbunătățirii clinice generale marginale. În plus, s-a părut că pacienții care puteau supraviețui operației nu aveau nevoie de ea, iar cei care aveau nevoie de ea nu puteau supraviețui acesteia.144,145 Din aceste motive, cardiomioplastia nu este o strategie chirurgicală viabilă pentru managementul insuficienței cardiace.

Terapii cu dispozitive pentru cardiomiopatie dilatată

Experiența cardiomioplastiei a condus la alte abordări noi ale insuficienței cardiace, în măsura în care observațiile postoperatorii au sugerat că unii pacienți au beneficiat de efectul de „încingere” diastolic al învelișului muscular și că dilatarea progresivă a VS ar putea fi încetinită.146 Au fost dezvoltate mai multe dispozitive pentru a preveni dilatarea în continuare a VS.

Dispozitiv Acorn

Dispozitivul Acorn CorCap este o jachetă din plasă din poliester, plasată în jurul ventriculilor inimii. Nu interferează cu funcția diastolică, dar acționează ca un dispozitiv extern de constrângere, prevenind astfel dilatarea ulterioară a inimii (Figura 55-8). Studiile pe animale și serii mici de cazuri umane au demonstrat

FIGURA 55-8 Dispozitiv de suport cardiac CorCap.

efecte pozitive asupra remodelării inverse și ameliorării simptomelor. Prin urmare, într-un studiu clinic multicentric randomizat, CorCap a fost comparat cu terapia medicală, iar CorCap cu repararea valvei mitrale a fost comparat numai cu repararea valvei mitrale.146 Rezultatele au fost favorabile pentru CorCap: 38% dintre pacienții care au primit dispozitivul au demonstrat o îmbunătățire a stării insuficienței cardiace, în comparație cu 27% dintre cei care nu au primit reparația CorCap.147. și masă și cu creșteri ale FEVS și indicelui de sfericitate, toate în concordanță cu remodelarea inversă.92 Recurența insuficienței mitrale semnificative clinic a fost mai puțin frecventă. Calitatea vieții, performanța la exerciții fizice și clasa funcțională NYHA au fost toate îmbunătățite. Adăugarea dispozitivului de suport cardiac CorCap a condus la scăderi mai mari ale volumelor, o formă mai eliptică și o tendință de reducere a procedurilor cardiace majore și îmbunătățirea calității vieții decât repararea valvei mitrale singură. În plus, efectele benefice asupra remodelării VS au fost susținute pe termen lung, după 3 ani de urmărire.148

Aceste constatări indică faptul că ar putea exista un beneficiu suplimentar cu dispozitivul de sprijin cardiac CorCap față de chirurgia valvei mitrale numai la pacienții cu cardiomiopatie nonischemică. Datorită îmbunătățirii structurii și funcției VS, împreună cu o rată scăzută a mortalității operative (<2%), dispozitivul este utilizat în Europa; nu a obținut încă aprobarea în Statele Unite. Acorn CorCap este supus unei evaluări nerandomizate în Statele Unite ale Americii la pacienți selectați cu FEVS redusă, care sunt supuși reparației valvei mitrale.

Myocor Myosplint

Dispozitivul Myocor Myosplint (Figura 55-9) are, de asemenea, scopul de a inhiba remodelarea VS. Dispozitivul constă dintr-o atelă transventriculară cu tampoane epicardice care sunt ajustate pentru a scădea raza VS, ceea ce face ca ventriculul stâng să devină mai mic și mai eficient energetic, cu scăderea tensiunii peretelui (după legea lui Laplace). Atelele transventriculare sunt plasate pe inima care bate fără bypass cardiopulmonar, de obicei din ventriculul lateral stâng prin septul interventricular posterior. După ce atelele sunt strânse, forma finală a ventriculului este bilobulară. Serii de cazuri la animale și la oameni mici au arătat, de asemenea, efecte pozitive asupra remodelării și simptomelor.149 Myocor a dezvoltat, de asemenea, un nou produs, Coapsys, care este conceput pentru a realiza repararea valvei mitrale fără pompă, împreună cu o anumită reducere a volumului ventricular. Dispozitivul include o singură atela transventriculară și tampoane pe suprafața

exterioară a ventriculului stâng. Sub monitorizare ecocardiografică continuă, tampoanele sunt strânse până când regurgitarea mitrală este redusă și în cele din urmă eliminată. Un tampon de pe ventriculul stâng este poziționat la nivelul aparatului valvei mitrale și trage inelul posterior spre foița anterioară în timpul strângerii. Celălalt tampon de pe peretele liber VS modifică forma ventriculară în timpul strângerii. La oamenii cărora li s-a plasat Myosplint (imediat înainte de transplantul de inimă), o reducere acută a volumelor diastolice și telesistolice ale VS a fost similară cu cea observată în experimentele pe animale.

CONCLUZII

Tratamentele chirurgicale pentru insuficiența cardiacă sunt încă relativ rare, având în vedere populația mare expusă riscului. Tehnicile moderne produc rate scăzute de morbiditate și mortalitate perioperatorie și au condus la îmbunătățirea funcției ventriculare pe termen lung și a rezultatelor. Mulți pacienți trimiși pentru transplant pot fi tratați acum cu alte opțiuni chirurgicale care pot întârzia sau chiar exclude necesitatea transplantului cardiac.152 Pentru pacienții care au disfuncție severă a VS, dar o cantitate considerabilă de țesut miocardic viabil, chirurgia bypass coronarian ar trebui să fie prima opțiune. Repararea valvei mitrale pentru disfuncția severă a VS pare a fi eficientă pentru ameliorarea simptomatică și ar putea îmbunătăți supraviețuirea, mai ales dacă este combinată cu terapii care abordează direct remodelarea VS. Reconstrucția ventriculară directă pentru cardiomiopatia ischemică cu rezecția zonelor delimitate de cicatrizare diskinetică duce la rate moderate de mortalitate perioperatorie și poate duce la rezultate îmbunătățite. Pacienții cu cardiomiopatie nonischemică ar putea beneficia de strategii alternative ale dispozitivelor care vizează oprirea sau inversarea procesului de remodelare dăunător. Se așteaptă ca mai multe studii clinice prospective în desfășurare să ofere mai multe dovezi pentru a defini în continuare rolul intervenției chirurgicale atât în cardiomiopatia dilatată, cât și în cea ischemică.

REFERINȚE

Felker, GM, Shaw, LK și O'Connor, CM (2002). O definiție standardizată a cardiomiopatiei ischemice pentru utilizare în cercetarea clinică. J Am Coll Cardiol, 39, 210-218.

Sutton, GC (1990). Aspecte epidemiologice ale insuficienței cardiace. Am Heart J, 120, 1538-1540.

He, J., Ogden, LG, Bazzano, LA, et al. (2001). Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă la bărbați și femei din SUA: studiu epidemiologic de urmărire NHANES I. Arch Intern Med, 161, 996-1002.

Kannel, W., Sorlie, P., & McNamara, P. (1979). Prognosticul după infarctul miocardic inițial. Studiul Framingham. Am J Cardiol, 44, 53-59.

Suleiman, M., Khatib, R., Agmon, Y., et al. (2006). Inflamația precoce și riscul dezvoltării pe termen lung a insuficienței cardiace și a mortalității la supraviețuitorii infarctului miocardic acut rolul predictiv al proteinei C-reactive. J Am Coll Cardiol, 47, 962-968.

Hellermann, JP, Jacobsen, SJ, Redfield, MM și colab. (2005). Insuficiență cardiacă după infarctul miocardic: prezentare clinică și supraviețuire. Eur J Heart Fail, 7, 119-125.

Bursi, F., Enriquez-Sarano, M., Nkomo, VT, et al. (2005). Insuficiența cardiacă și moartea după infarct miocardic în comunitate: rolul emergent al insuficienței mitrale. Tiraj, 111, 295-301.

Kannel, WB, & Cupples, A. (1988). Epidemiologia și profilul de risc al insuficienței cardiace. Cardiovasc Drugs Ther, 2, 387-395.

Poole-Wilson, PA (1993). Relația dintre mecanismele fiziopatologice și rezultatul insuficienței cardiace. J Am Coll Cardiol, 22 (Suppl. A), A22-A29.

Weisman, HF, Bush, DE și Mannisi, JA (1988). Mecanisme celulare ale expansiunii infarctului miocardic. Tiraj, 78, 186-201.

Gerdes, AM și Capasso, JM (1995). Remodelarea structurală și disfuncția mecanică a miocitelor cardiace în insuficiența cardiacă. J Mol Cell Cardiol, 27, 849-856.

Fragasso, G., Chierchia, S., Lucignani, G., et al. (1993). Dependența de timp a viabilității tisulare reziduale după infarctul miocardic, evaluată prin [18F]fluorodeoxiglucoză și tomografie cu emisie de pozitroni. Am J Cardiol, 72, G131-G139.

Heyndrickx, GR, Baig, H., Nellens, P., et al. (1978). Scăderea fluxului sanguin regional și îngroșarea peretelui după ocluzii coronariene scurte. Am J Physiol, 234, H653-H659.

Braunwald, E., & Kloner, RA (1982). Miocardul stupefiat: disfuncție ventriculară postischemică prelungită. Circulation, 66, 1146-1149.

Marban, E. (1991). Asomare miocardică și hibernare. Fiziologia din spatele colocvialismelor. Circulation, 83, 681-688.

Bristow, JD, Arai, AK, Anselone, CG, et al. (1991). Răspunsul la ischemia miocardică ca proces reglat. Circulation, 84, 2580-2587.

Knight, C. și Fox, K. (1995). Cercul vicios al disfuncției ventriculare stângi ischemice. Am J Cardiol, 75(13), E10-E15.

Tillisch, J., Brunken, R., Marshal, R., și colab. (1986). Reversibilitatea anomaliilor de mișcare a peretelui cardiac prezisă de tomografia cu pozitroni. N Engl J Med, 314, 884-888.

Selvanayagam, JB, Jerosch-Herold, M., Porto, I., et al. (2005). Fluxul sanguin miocardic în repaus este afectat în miocardul hibernat: un studiu de rezonanță magnetică al evaluării cantitative a perfuziei. Circulation, 112, 3289-3296.

Grupul de studiu multicentric postinfarct. (1983). Stratificarea riscului și supraviețuirea după infarctul miocardic. N Engl J Med, 309, 331-336.

Emond, M., Mock, MB, Davis, KB, et al. (1994). Supraviețuirea pe termen lung a pacienților tratați medical în Registrul Studiului de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS). Circulation, 90, 2645-2657.

Felker, GM, Thompson, RE, Hare, JM și colab. (2000). Cauzele care stau la baza și supraviețuirea pe termen lung la pacienții cu cardiomiopatie inițial inexplicabilă. N Engl J Med, 342, 1077-1084.

Jones, RH, Velazquez, EJ, Michler, RE, et al. (2009). Chirurgie de bypass coronarian cu sau fără reconstrucție ventriculară chirurgicală. N Engl J Med, 360, 1705-1717.

Murphy, ML, Hultgren, HN, Detre, K., și colab. (1977). Tratamentul anginei cronice stabile: un raport preliminar al studiului randomizat al Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med, 297, 621-627.

Varnauskas, E. (1988). Urmărirea de doisprezece ani a supraviețuirii în studiul randomizat de chirurgie coronariană europeană. N Engl J Med, 319, 332-337.

Alderman, EL, Fisher, LD, Litwin, P., și colab. (1983). Rezultatele intervenției chirurgicale pe artere coronare la pacienții cu funcție ventriculară stângă precară (CASS). Circulation, 68, 785-795.

Primo, G., LeClerc, JL, Goldstein, JP, și colab. (1988). Transplantul cardiac pentru tratamentul cardiomiopatiei ischemice în stadiu terminal. Adv Cardiol, 36, 293-297.

Vega, JD, et al. Am J Transplant 2009.

Elefteriades, JA, & Kron, IL (1995). CABG în disfuncția ventriculară stângă avansată. Cardiol Clin, 13, 35-42.

Wechsler, AS și Junod, FL (1989). Bypass coronarian la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulație, 79, I-92-I-96.

Allman, KC, Shaw, LJ, Hachamovitch, R., et al. (2002). Testarea viabilității miocardice și impactul revascularizării asupra prognosticului la pacienții cu boală coronariană și disfuncție ventriculară stângă: o meta-analiză. J Am Coll Cardiol, 39, 1151-1158.

Ragosta, M., Beller, GA, Watson, DD, et al. (1993). Imagistica cu redistribuire planară cantitativă 201Tl în detectarea viabilității miocardice și predicția îmbunătățirii funcției ventriculare stângi după intervenția chirurgicală de bypass coronarian la pacienții cu funcția ventriculară stângă deprimată sever. Circulaţie, 87, 1630-1641.

Pagley, PR, Beller, GA, Watson, DD și colab. (1997). Rezultat îmbunătățit după operația de bypass coronarian la pacienții cu cardiomiopatie ischemică și viabilitate miocardică reziduală. Tiraj, 96, 793-800.

Wellnhofer, E., Olariu, A., Klein, C., et al. (2004). Testul de rezonanță magnetică în doză mică de dobutamina este superior cuantificării SCAR pentru predicția recuperării funcționale. Circulation, 109, 2172-2174.

Samady, H., Elefteriades, JA, Abbott, BG, et al. (1999). Eșecul îmbunătățirii funcției ventriculare stângi după revascularizarea coronariană pentru cardiomiopatie ischemică nu este asociată cu un rezultat mai rău. Circulation, 100, 1298-1304.

Chareonthaitawee, P., Gersh, BJ, Araoz, PA, și colab. (2005). Revascularizarea în disfuncția ventriculară stângă severă: rolul testării viabilității. J Am Coll Cardiol, 46, 567-574.

Williams, M., Odabashian, J., Lytle, B., și colab. (1995). Predicția miocardului viabil în disfuncția ventriculară stângă severă. Studiul ulterioar al ecocardiografiei cu dobutamina și al tomografiei cu emisie de pozitroni. Circulație, 92, I-266.

Main, ML, Grayburn, PA, Landau, C., et al. (1997). Relația dintre rezerva contractilă în timpul ecocardiografiei cu doze mici de dobutamina și extinderea angiografică și severitatea bolii coronariene în prezența disfuncției ventriculare stângi. Am J Cardiol, 79, 1309-1313.

Nagueh, SF, Mikati, I., Weilbaecher, D., et al. (1999). Relația dintre rezerva contractilă a miocardului hibernant și structura miocardică la om. Tiraj, 100, 490-496.

Liu, P., Kiess, MC, Okada, RD, et al. (1985). Defectul persistent la imagistica cu taliu de efort și soarta acestuia după revascularizarea miocardică: reprezintă cicatrice sau ischemie? Am Heart J, 110, 996-1001.

Gibson, RS, Watson, DD, Taylor, GJ și colab. (1983). Evaluarea prospectivă a perfuziei miocardice regionale înainte și după operația de revascularizare coronariană prin scintigrafie cantitativă cu taliu-201. J Am Coll Cardiol, 1, 804-815.

Baumgartner, H., Porenta, G., Lau, Y. -K., et al. (1998). Evaluarea viabilității miocardice prin ecocardiografie cu dobutamină, tomografie cu emisie de pozitroni și SPECT cu taliu-201: corelație cu histopatologia în inimile explantate. J Am Coll Cardiol, 32, 1701-1708.

Grayburn, PA (1995). Cât de bună este ecocardiografia la evaluarea viabilității miocardice? Am J Cardiol, 76, 1183-1184.

Schelbert, HR (1994). Imagistica metabolică pentru a evalua viabilitatea miocardică. J Nucl Med, 35, S8-S14.

Lucignani, G., Paolini, G., Landoni, C., et al. (1992). Identificarea preoperatorie a miocardului hibernant prin utilizarea combinată a tomografiei cu emisie de foton unic de tehnețiu-99m hexakis 2-metoxiizo-butilisonitril și tomografie cu emisie de pozitroni cu fluor-18-2-deoxi-d-glucoză la pacienții cu boală coronariană. Eur J Nucl Med, 19, 874-881.

Marwick, TH, MacIntyre, WJ, Lafont, A., și colab. (1992). Răspunsurile metabolice ale miocardului în hibernare și infarct la revascularizare. Un studiu de urmărire al perfuziei regionale, funcției și metabolismului. Circulation, 85, 1347-1353.

Tamaki, N., Kawamoto, M., Tadamura, E., et al. (1995). Predicția ischemiei reversibile după revascularizare. Perfuzie și studii metabolice cu tomografie cu emisie de pozitroni. Circulation, 91, 1697-1705.

Kim, RJ, Wu, E., Rafael, A., și colab. (2000). Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică îmbunătățită cu contrast pentru a identifica disfuncția miocardică reversibilă. N Engl J Med, 343, 1445-1453.

Selvanayagam, JB, Kardos, A., Francis, JM, et al. (2004). Valoarea imagistică prin rezonanță magnetică cardiovasculară cu îmbunătățire întârziată în prezicerea viabilității miocardice după revascularizarea chirurgicală. Circulaţie, 110, 1535-1541.

Baer, FM, Theissen, P., Schneider, CA și colab. (1998). Imagistica prin rezonanță magnetică cu dobutamina prezice recuperarea contractilă a miocardului cu disfuncție cronică după revascularizarea cu succes. J Am Coll Cardiol, 31, 1040-1048.

Gunning, MG, Anagnostopulos, C., Knight, CJ și colab. (1998). Comparație între imagistica prin rezonanță magnetică 201Tl, 99Tc-tetrofosmină și dobutamina pentru identificarea miocardului hibernant. Tiraj, 98, 1869-1874.

Beller, GA (2000). Evaluarea neinvazivă a viabilității miocardice. N Engl J Med, 343, 1488-1490.

Edwards, FH, Clark, RE și Schwartz, M. (1994). Bypass coronarian: experiența bazei de date naționale a Societății Chirurgilor Toracici. Ann Thorac Surg, 57, 12-19.

Hattler, BG, Madia, C., Johnson, C., et al. (1994). Stratificarea riscului folosind programul Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg, 58, 1348-1352.

Societatea Chirurgilor Toracici (site web): http://www.sts.org. Accesat 24 martie 2010.

Roques, F., Nashef, SA, Michel, P., et al. (1999). Factori de risc și rezultat în chirurgia cardiacă europeană: analiza bazei de date multinaționale EuroSCORE cu 19030 de pacienţi. Eur J Cardiothorac Surg, 15, 816-823.

Nashef, SA, Roques, F., Hammill, BG, et al. (2002). Validarea Sistemului European de Evaluare a Riscului Operator Cardiac (EuroSCORE) în chirurgia cardiacă nord-americană. Eur J Cardiothorac Surg, 22, 101-105.

Kolh, P. (2006). Importanța modelelor de stratificare a riscului în chirurgia cardiacă. Eur Heart J, 27, 768-769.

Fortescue, EB, Kahn, K. și Bates, DW (2001). Dezvoltarea și validarea unei reguli de predicție clinică pentru rezultatele adverse majore în grefarea bypass coronarian. Am J Cardiol, 88, 1251-1258.

Yau, TM, Fedak, PW, Weisel, RD, și colab. (1999). Predictori ai riscului operator pentru operațiile de bypass coronarian la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă. J Thorac Cardiovasc Surg, 118, 1006-1013.

Estafanous, FG, Loop, FD, Higgins, TL și colab. (1998). Risc crescut și morbiditate scăzută a grefei de artere coronare între 1986 și 1994. Ann Thorac Surg, 65, 383-389.

O'Connor, GT, Plume, SK și Olmstead, EM (1992). Predicția multivariată a mortalității în spital asociată cu chirurgia de bypass a arterei coronare: Grupul de studiu al bolilor cardiovasculare din nordul New England. Circulation, 85, 2111-2118.

Fisher, LD, Kennedy, JW, Davis, KB și colab. (1982). Asocierea sexului, mărimii fizice și mortalității chirurgicale după bypass-ul coronarian în Studiul de Chirurgie a Arterei Coronare (CASS). J Thorac Cardiovasc Surg, 84, 334-341.

DiCarli, MF, Asgarzadie, F., Schelbert, HR, et al. (1995). Relația cantitativă între viabilitatea miocardică și îmbunătățirea simptomelor insuficienței cardiace după revascularizare la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Circulation, 92, 3436-3444.

Yamaguchi, A., Ino, T., Adachi, H., et al. (1998). Volumul ventricularului stâng prezice evoluția postoperatorie la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Ann Thorac Surg, 65(2), 434-438.

Eitzman, D., Al-Aouar, Z., vom Dahl, J., et al. (1992). Rezultatul clinic al pacienților cu boală coronariană avansată după studii de viabilitate cu tomografie cu emisie de pozitroni. J Am Coll Cardiol, 20, 559-565.

Marwick, T., Nemec, J., Lafont, A., şi colab. (1992). Predicția prin tomografie cu emisie de pozitroni cu fluoro-18 deoxiglucoză după exercițiu a îmbunătățirii capacității de efort după revascularizare. Am J Cardiol, 69, 854-859.

Bax, JJ, van der Wall, EE și Harbinson, M. (2004). Tehnici cu radionuclizi pentru evaluarea viabilității miocardice și a hibernării. Heart, 90 (Supliment. 5), v26-v33.

Carluccio, E., Biagioli, P., Alunni, G., et al. (2006). Pacienții cu miocard în hibernare prezintă volume și formă modificate ale ventriculului stâng, care revin după revascularizare: dovezi că disinergia ar putea induce direct remodelarea cardiacă. J Am Coll Cardiol, 47, 969-977.

Rahimtoola, SH, La Canna, G. și Ferrari, R. (2006). Hibernarea miocardului: o altă piesă a puzzle-ului cade la loc. J Am Coll Cardiol, 47, 978-983.

Schinkel, AF, Poldermans, D., Rizzello, V., et al. (2004). De ce pacienții cu cardiomiopatie ischemică și o cantitate substanțială de miocard viabil nu își revin întotdeauna în funcție după revascularizare? J Thorac Cardiovasc Surg, 127, 385-390.

Cleland, JG, Pennell, DJ, Ray, SG și colab. (2003). Viabilitatea miocardică ca factor determinant al răspunsului fracției de ejecție la carvedilol la pacienții cu insuficiență cardiacă (trial CHRISTMAS): studiu controlat randomizat. Lancet, 362, 14-22.

Veenhuyzen, GD, Singh, SN, McAreavey, D., și colab. (2001). Operație anterioară de bypass coronarian și risc de deces în rândul pacienților cu disfuncție ischemică ventriculară stângă. Circulaţie, 104, 1489-1493.

Bounou, EP, Mark, DB, Pollock, BG și colab. (1988). Beneficiile de supraviețuire chirurgicală pentru pacienții cu boală coronariană cu disfuncție ventriculară stângă. Circulație, 78, I-151-I-157.

Underwood, SR, Bax, JJ, vom Dahl, J., și colab. (2004). Tehnici imagistice pentru evaluarea hibernarii miocardice. Raport al unui grup de studiu al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 25, 815-836.

Desideri, A., Cortigiani, L., Christen, AI, et al. (2005). Amploarea nepotrivirii tomografiei cu emisie de pozitroni de perfuzie-F18-fluorodeoxiglucoză determină mortalitatea la pacienții tratați medical cu disfuncție ischemică cronică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 46, 1264-1268.

Tarakji, KG, Brunken, R., McCarthy, PM și colab. (2006). Testarea viabilității miocardice și efectul intervenției precoce la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng avansat. Tiraj, 113, 230-237.

Koelling, TM, Aaronson, KD, Cody, RJ, et al. (2002). Semnificația prognostică a insuficienței mitrale și a insuficienței tricuspidiene la pacienții cu disfuncție sistolică a ventriculului stâng. Am Heart J, 144, 524-529.

Mullens, W., Abrahams, Z., Skouri, HN, et al. (2008). Evaluarea prognostică a pacienților ambulatori cu insuficiență cardiacă avansată. Am J Cardiol, 101, 1297-1302.

Braunwald, E. (1980). Boala cardiacă valvulară. În E. Braunwald (Ed.). Boli de inima. Un manual de medicină cardiovasculară (pp 1095-1165). Philadelphia: WB Saunders.

Jimenez, JH, Soerensen, DD, He, Z., și colab. (2003). Efectele unui inel în formă de șa asupra funcției valvei mitrale și distribuției forței cordale: un studiu in vitro. Ann Biomed Eng, 31, 1171-1178.

Karagiannis, SE, Karatasakis, GT, G. Koutsogiannis, N., et al. (2003). Distanța crescută între punctul de coaptare a valvei mitrale și planul inelar mitral: semnificație și corelații la pacienții cu insuficiență cardiacă. Heart, 89, 1174-1178.

Nielsen, SL, Nygaard, H., Mandrup, L., et al. (2002). Mecanismul coaptării incomplete ale foliei mitrale și interacțiunea reținerii cordalelor și modificări ale geometriei coaptării foliei mitrale. Perspectivă din validarea in vitro a premisei echilibrului de forță. J Biomech Eng, 124, 596-608.

He, S., Fontaine, AA, Schwammenthal, E., et al. (1997). Mecanism integrat pentru insuficiența mitrală funcțională: restricția prospectului versus forța de acoperire: studii in vitro. Tiraj, 96, 1826-1834.

Trichon, BH și O'Connor, CM (2002). Insuficiența mitrală și tricuspidiană secundară care însoțește disfuncția sistolică a ventriculului stâng: este importantă și cum se tratează? Am Heart J, 144, 373-377.

Mehra, MR, Uber, PA și Francis, GS (2003). Terapia insuficienței cardiace la răscruce: există limite ale modelului neurohormonal?. J Am Coll Cardiol, 41, 1606-1610.

Cleland, JG, Daubert, JC, Erdmann, E., și colab. (2005). Investigatorii studiului de resincronizare cardiacă pentru insuficiența cardiacă (CARE-HF). Efectul resincronizării cardiace asupra morbidității și mortalității în insuficiența cardiacă. NEngl J Med, 352, 1539-1549.

Vanderheyden, M., Mullens, W., Delrue, L., și colab. (2008). Expresia genei miocardice la pacienții cu insuficiență cardiacă tratați cu terapie de resincronizare cardiacă: respondenți versus non-respondenți. J Am Coll Cardiol, 51, 129-136.

Bolling, SF, Deeb, GM, Brunsting, LA, și colab. (1995). Rezultatul precoce al reconstrucției valvei mitrale la pacienții cu cardiomiopatie în stadiu terminal. J Thorac Cardiovasc Surg, 109, 676-682.

Romano, MA și Bolling, SF (2004). Actualizare privind repararea mitrală în cardiomiopatia dilatativă. J Card Surg, 19, 396-400.

Bishay, ES, McCarthy, PM, Cosgrove, DM și colab. (2000). Chirurgia valvei mitrale la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă. Eur J Cardiothorac Surg, 17, 213-221.

Acker, MA, Bolling, S., Shemin, R., și colab. (2006). Chirurgia valvei mitrale în insuficiența cardiacă: perspective din studiul clinic Acorn. J Thorac Cardiovasc Surg, 132, 568-577.

Wu, AH, Aaronson, KD, Bolling, SF și colab. (2005). Impactul anuloplastiei valvei mitrale asupra riscului de mortalitate la pacienții cu insuficiență mitrală și disfuncție sistolică a ventriculului stâng. J Am Coll Cardiol, 45, 381-387.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2009). Actualizare focalizată din 2009 încorporată în Ghidurile ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace la adulți: un raport al Fundației American College of Cardiology/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines: dezvoltat în colaborare cu Societatea Internațională pentru Transplant de Inimă și Plămân. Circulație, 119(14), e391-e479.

Societatea de insuficiență cardiacă din America. (2006). Ghidul de practică cuprinzător al insuficienței cardiace HFSA 2006. J Card Fail, 12, e1-e2.

Aklog, L., Filsoufi, F., Flores, KQ, et al. (2001). Grefa de bypass coronarian corectează singură insuficiența mitrală ischemică moderată? Circulation, 104, 68-29.

Diodato, MD, Moon, MR, Pasque, MK și colab. (2004). Repararea insuficienței mitrale ischemice nu crește mortalitatea și nu îmbunătățește supraviețuirea pe termen lung la pacienții supuși revascularizării arterei coronare: o analiză a propensității. Ann Thorac Surg, 78, 794-799.

Mihaljevic, T., Lam, BK, Rajeswaran, J., et al. (2007). Impactul anuloplastiei valvei mitrale combinată cu revascularizarea la pacienții cu insuficiență mitrală ischemică funcțională. J Am Coll Cardiol, 49, 2191-2201.

Nath, J., Foster, E. și Heidenreich, PA (2004). Impactul regurgitației tricuspidiene asupra supraviețuirii pe termen lung. J Am Coll Cardiol, 43, 405-409.

McCarthy, PM, Young, JB (eds.). (2007). Chirurgie valvulară pentru disfuncția ventriculară stângă. În Insuficiența cardiacă, o abordare combinată medicală și chirurgicală Malden, MA: Blackwell Futura, p. 164.

McCarthy, M., Bhudia, SK, Rajeswaran, J., et al. (2004). Repararea valvei tricuspide: durabilitate și factori de risc pentru defecțiune. J Thorac Cardiovasc Surg, 127, 674-685.

Fukuda, S., Song, JM, Gillinov, AM și colab. (2005). Legarea valvei tricuspidiene prezice regurgitarea tricuspidiană reziduală după anuloplastia tricuspidiană. Circulation, 111, 975-979.

Lund, O., Flot, C., Jensen, FT, et al. (1997). Funcția sistolică și diastolică a ventriculului stâng în stenoza aortică. Eur Heart J, 18, 1977-1987.

Villari, B., Vassalli, G., Betocchi, S., et al. (1996). Normalizarea neuniformității ventriculului stâng mai târziu după înlocuirea valvei pentru stenoza aortică. Am J Cardiol, 78, 66-71.

Connolly, HM, Oh, JK, Orszulak, TA și colab. (1997). Înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică cu disfuncție ventriculară stângă severă. Indicatori de prognoză. Circulation, 95, 2395-2400.

Pereira, JJ, Lauer, MS, Bashir, M., și colab. (2002). Supraviețuirea după înlocuirea valvei aortice pentru stenoza aortică severă cu gradienți transvalvulari mici și disfuncție ventriculară stângă severă. J Am Coll Cardiol, 39, 1356-1363.

Khot, UN, Novaro, GM, Popovic, ZB și colab. (2003). Nitroprusiatul la pacienții critici cu disfuncție ventriculară stângă și stenoză aortică. N Engl J Med, 348, 1756-1763.

Bonow, RO, Lakatos, E., Maron, BJ, et al. (1991). Evaluare serială pe termen lung a istoriei naturale a pacienților asimptomatici cu insuficiență aortică cronică și funcție sistolica ventriculară stângă normală. Circulaţie, 84, 1625-1631.

Chaliki, HP, Mohty, D., Avierinos, JF, et al. (2002). Rezultate după înlocuirea valvei aortice la pacienții cu insuficiență aortică severă și funcția ventriculară stângă redusă semnificativ. Circulation, 106, 2687-2693.

Daniel, WG, Hood, WP, Jr., Siart, A., și colab. (1985). Insuficiența aortică cronică: reevaluarea valorii prognostice a dimensiunii end-sistolice a ventriculului stâng preoperator și scurtarea fracționată. Circulation, 71, 669-680.

Carabello, BA, Usher, BW, Hendrix, GH și colab. (1987). Predictorii de rezultat pentru înlocuirea valvei aortice la pacienții cu insuficiență aortică și disfuncție ventriculară stângă: o schimbare a bățului de măsurare. J Am Coll Cardiol, 10, 991-997.

Carabello, BA (2004). Este vreodată prea târziu pentru a opera un pacient cu boală valvulară? J Am Coll Cardiol, 44, 376-383.

Colegiul American de Cardiologie; Grupul operativ al Asociației Americane de Inimă privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru a revizui liniile directoare din 1998 pentru managementul pacienților cu boală valvulară); Societatea Anestezilor Cardiovasculari., et al. (2006). Ghidurile ACC/AHA 2006 pentru managementul pacienților cu boală valvulară. Un raport al Colegiului American de Cardiologie/Asociația Americană a Inimii Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a revizui ghidurile din 1998 pentru managementul pacienților cu boală valvulară) elaborat în colaborare cu Society of Cardiovascular Anesthesiologists, aprobat de Society for Cardiovascular Angiography and Interventions și Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol, 48, e1-e148.

Cooley, DA, Henly, WS, Amad, KH și colab. (1959). Anevrism ventricular în urma infarctului miocardic: rezultate ale tratamentului chirurgical. Ann Surg, 150, 595-612.

Di Donato, M., Sabatier, M., Toso, A., et al. (1995). Performanța miocardică regională a zonelor non-ischemice îndepărtate de anevrismul ventricular stâng al peretelui anterior. Eur Heart J, 16, 1285-1292.

Dang, AB, Guccione, JM, Whang, P., și colab. (2005). Efectul dimensiunii ventriculare și al rigidității plasturelui în restaurarea ventriculară anterioară chirurgicală: un studiu de model cu elemente finite. Ann Thorac Surg, 79, 185-193.

Dor, V. (2004). Reconstrucția ventriculară stângă: scopul și realitatea după douăzeci de ani. J Thorac Cardiovasc Surg, 128, 17-20.

Favaloro, RG, Effler, DB, Groves, LK și colab. (1968). Anevrism ventricular — experiență clinică. Ann Thorac Surg, 6, 227-245.

Cohn, JN (1995). Baza structurală a insuficienței cardiace. Remodelarea ventriculară și inhibarea sa farmacologică. Circulation, 91, 2504-2507.

Grupul de studiu CONSENSUS Trial. (1987). Efectele enalaprilului asupra mortalității în insuficiența cardiacă congestivă severă. Rezultatele studiului cooperativ de supraviețuire a enalaprilului nord-scandinav (CONSENSUS). J Engl J Med, 316, 1429-1435.

St. John Sutton, M., Pfeffer, MA, Moye, L., și colab. (1997). Moartea cardiovasculară și remodelarea ventriculului stâng la doi ani după infarctul miocardic. Predictorii de referință și impactul utilizării pe termen lung a captoprilului: informații din studiul de supraviețuire și mărire ventriculară (SAVE). Circulation, 96, 3294-3299.

Gaudron, P., Eilles, C., Kugler, I., et al. (1993). Disfuncție progresivă a ventriculului stâng și remodelare după infarctul miocardic. Mecanisme potențiale și predictori timpurii. Circulation, 87, 755-763.

Konstam, MA, Rousseau, MF, Kronenberg, MW, et al. (1992). Efectele inhibitorului enzimei de conversie a angiotensinei enalapril asupra progresiei pe termen lung a disfuncției ventriculare stângi la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 86, 431-438.

Cox, JL (1997). Anevrisme ventriculare stângi: observații fiziopatologice și rezecție standard. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 9(2), 113-122.

Cox, JL (1997). Managementul chirurgical al anevrismelor ventriculare stângi: o clarificare a asemănărilor și diferențelor dintre tehnicile Jatene și Dor. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 9, 131-138.

Mills, NL, Everson, CT și Hockmuth, DR (1993). Progrese tehnice în tratamentul anevrismului ventricular stâng. Ann Thorac Surg, 55, 792-800.

Shapira, OM, Davidoff, R., Hilkert, RJ, et al. (1997). Repararea anevrismului ventricular stâng: rezultate pe termen lung ale reparării liniare versus endoaneurismorrafie. Ann Thorac Surg, 63, 701-705.

Mangschau, A. (1989). Anevrismele ventriculare stângi akinetice versus discinetice diagnosticate prin scintigrafie gated: diferență în rezultatul chirurgical. Ann Thorac Surg, 47, 746-751.

Dor, V., Sabatier, M., DiDonato, M., et al. (1995). Rezultate hemodinamice tardive după repararea plasturelui ventricular stâng asociat cu grefa coronariană la pacienții cu anevrism acinetic sau diskinetic postinfarct al ventriculului stâng. J Thorac Cardiovasc Surg, 110, 1291-1301.

Di Donato, M., Sabatier, M., Dor, V., et al. (1997). Cicatrice acinetică versus dischinetică postinfarct: relație cu rezultatul chirurgical la pacienții supuși reparării plastiilor circulare endoventriculare. J Am Coll Cardiol, 29, 1569-1575.

Dor, V., Sabatier, M., Di Donato, M., et al. (1998). Eficacitatea plastiei plasture endoventriculare în cicatricea akinetică mare postinfarct și disfuncția ventriculară stângă severă: comparație cu o serie de cicatrici diskinetice mari. J Thorac Cardiovasc Surg, 116, 50-59.

Dor, V. (1997). Anevrisme ventriculare stângi: plastia de plasture circulare endoventriculare. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 9, 123-130.

Di Donato, M., Sabatier, M., Dor, V., et al. (2001). Efectele procedurii Dor asupra dimensiunii și formei ventriculului stâng și corelațiile geometrice ale insuficienței mitrale la un an după intervenție chirurgicală. J Thorac Cardiovasc Surg, 121, 91-96.

Athanasuleas, CL, Stanley, AW, Buckberg, GD și colab. (2001). Restaurare chirurgicală endocardică ventriculară anterioară (SAVER) pentru cardiomiopatia ischemică dilatată. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 13, 448-458.

O'Neill, JO, Starling, RC, McCarthy, PM și colab. (2006). Impactul reconstrucției ventriculare stângi asupra supraviețuirii la pacienții cu cardiomiopatie ischemică. Eur J Cardiothorac Surg, 30, 753-759.

Batista, RJV, Santos, JLV, Takeshita, N., et al. (1996). Ventriculectomie parțială stângă pentru a îmbunătăți funcția ventriculară stângă în stadiul terminal al bolii cardiace. J Card Surg, 11, 96-97.

Batista, RJV, Nery, P., Bocchino, L., et al. (1997). Ventriculectomie parțială stângă pentru tratarea bolii cardiace în stadiu terminal. Ann Thorac Surg, 64, 634-638.

Etoch, SW, Koenig, SC, Laureano, MA, et al. (1999). Rezultate după ventriculectomie parțială stângă versus transplant de inimă pentru cardiomiopatie idiopatică. J Thorac Cardiovasc Surg, 117, 952-959.

Angelini, GD, Pryn, S., Mehta, D., et al. (1997). Reducerea volumului ventricularului stâng pentru insuficiența cardiacă în stadiu terminal. Lancet, 350, 489-454.

Franco-Cereceda, A., McCarthy, PM, Blackstone, EH, et al. (2001). Ventriculectomie parțială stângă pentru cardiomiopatie dilatată: este aceasta o alternativă la transplant? J Thorac Cardiovasc Surg, 121, 879-893.

Gradinac, S., Miric, M., Popovic, Z., et al. (1998). Ventriculectomie stângă parțială pentru cardiomiopatia dilatată idiopatică: rezultate timpurii și urmărire la șase luni. Ann Thorac Surg, 66, 1963-1968.

Starling, RC, McCarthy, PM, Buda, T., et al. (2000). Rezultatele ventriculectomiei parțiale stângi pentru cardiomiopatie dilatată: observații hemodinamice, clinice și ecocardiografice. J Am Coll Cardiol, 36, 2098-2103.

Acker, MA (1999). Cardiomioplastia dinamică: la răscruce. Ann Thorac Surg, 68, 750-755.

Leier, CV (1996). Cardiomioplastie: este timpul să o încheiem? J Am Coll Cardiol, 28, 1181-1184.

Kass, DA, Baughman, KL, Pak, PH și colab. (1995). Remodelarea inversă din cardiomioplastie în insuficiența cardiacă umană. Constrângere externă versus asistență activă. Circulation, 91, 2314-2318.

Mann, DL, Acker, MA, Jessup, M., și colab. (2004). Motivație, proiectare și metode pentru un studiu clinic pivotal randomizat pentru evaluarea unui dispozitiv de suport cardiac la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III-IV a Asociației Inimii din New York. J Card Fail, 10, 185-192.

Mann, DL, Acker, MA, Jessup, M., și colab. (2007). Investigatorii principali și coordonatorii studiului Acorn Trial. Evaluarea clinică a dispozitivului de sprijin cardiac CorCap la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Ann Thorac Surg, 84, 1226-1235.

Starling, RC, Jessup, M., Oh, JK și colab. (2007). Beneficii susținute ale dispozitivului de sprijin cardiac CorCap asupra remodelării ventriculare stângi: rezultate de urmărire de trei ani din studiul clinic Acorn. Ann Thorac Surg, 84, 1236-1242.

McCarthy, PM, Fukamachi, K., Takagaki, M., et al. (2000). Modificarea formei ventricularului stâng pe bază de dispozitiv reduce imediat volumul ventricularului stâng și crește fracția de ejecție într-un model de cardiomiopatie indusă de stimulare la câini. Un studiu pilot. J Am Coll Cardiol, 35 (Suppl. A), 183.

McCarthy, PM, Fukamachi, K., Takagaki, M., et al. (2000). Modificarea formei ventriculului stâng a redus stresul peretelui ventricular stâng la pacienții cu cardiomiopatie dilatată. Circulaţie, 102(Suppl. II), II-683.

Grossi, EA, Saunders, PC, Woo, YI și colab. (2005). Efectele intraoperatorii ale sistemului de Coapsianuloplastie în evaluarea aleatorie (RESTOR-MV) a insuficienței mitrale funcționaleschemice. Ann Thorac Surg, 80, 1706-1711.

Mahon, NG, O'Neill, JO, Young, JB, et al. (2004). Rezultatele contemporane ale pacienților în ambulatoriu trimiși pentru evaluarea transplantului cardiac la un centru terţiar de insuficiență cardiacă: impactul alternativelor chirurgicale. J Card Fail, 10, 273-278.

CAPITOLUL 56

Insuficiența cardiacă congestivă este o cauză frecventă de invaliditate prematură și deces. Pentru cazurile în care terapia medicală convențională nu reușește să atenueze simptomele insuficienței cardiace în stadiu terminal, suportul circulator mecanic (MCS) este din ce în ce mai utilizat. Din anii 1960, această abordare a devenit un mijloc eficient de salvare a mulți

pacienți care altfel ar muri de insuficiență cardiacă. MCS pe termen scurt poate fi utilizat pentru a menține pacienții care dezvoltă insuficiență cardiacă acută, reversibilă, cum ar fi insuficiența cardiacă care apare după un infarct miocardic sau o intervenție chirurgicală cardiovasculară. MCS pe termen mai lung poate fi utilizat la pacienții cu insuficiență cardiacă acută sau cronică severă, inclusiv la cei care așteaptă un transplant de inimă (vezi capitolul 54).

Într-adevăr, aplicarea clinică a MCS a progresat datorită progreselor în transplantul cardiac, care este singurul tratament definitiv disponibil pentru insuficiența cardiacă în stadiu terminal refractar. La candidații la transplant, MCS poate menține stabilitatea hemodinamică și poate păstra viața până când devine disponibilă o inimă donatoare adecvată. Sprijin prelungit (>30 de zile), în special cu un dispozitiv implantabil de asistență ventriculară stângă (LVAD), nu numai că permite acestor pacienți să supraviețuiască, dar adesea inversează disfuncția cardiacă și a organelor terminale; ca urmare, riscul de complicații perioperatorii este redus,1-3 și rezultatele transplantului sunt optimizate.4 În plus, dispozitivele mecanice sunt studiate pentru înlocuirea cardiacă permanentă și pentru trecerea la recuperarea miocardică.5-14 Potrivit Institutului de Medicină, MCS pe termen lung ar putea beneficia anual 35.000 până la 70,000 de americani care au insuficiență cardiacă severă. mai mici și mai ușor de implantat, indicațiile pentru utilizarea lor se pot extinde pentru a include și pacienții cu insuficiență cardiacă mai puțin severă.

Istoria sistemelor MCS este revizuită pe scurt în acest capitol. Sunt descrise dispozitivele utilizate în prezent pentru sprijinul pe termen scurt la pacienții cu șoc cardiogen reversibil, precum și sistemele utilizate pentru trecerea pe termen lung la transplant. După o revizuire a capacităților și complicațiilor MCS, accentul este pus pe noi aplicații, cum ar fi trecerea la îmbunătățirea miocardică și implantarea dispozitivului pentru utilizare permanentă, care sunt studiate în studiile clinice inițiale. În sfârșit, sunt discutate cele mai noi dispozitive testate și viitorul promițător al MCS.

ISTORIE

La mijlocul secolului al XX-lea, dezvoltarea mașinii de bypass cardiopulmonar de către John H. Gibbon Jr., C. Walton Lillehei, John W. Kirklin și alți cercetători a permis repararea anatomică directă a inimii bolnave. Primul

l-a folosit pentru a efectua prima operație clinică de punte către transplant. Pompa ventriculară duală, cu diafragmă, acţionată pneumatic, a fost poziționată ortotopic, înlocuind ventriculii nativi. A funcționat bine, susținând pacientul timp de 64 de ore până când o inimă donatoare a putut fi transplantată. În 1981, un al doilea TAH, dezvoltat de Tetsuzo Akutsu la Texas Heart Institute, a fost implantat ca o punte către transplant.

În 1982, DeVries23 a efectuat prima dintre cele cinci implanturi TAH menite să servească drept înlocuiri cardiace permanente. În aceste cazuri, TAH a fost modelul Jarvik-7, proiectat de Robert Jarvik. Deși dispozitivul a fost capabil să susțină circulația totală timp de

săptămâni sau luni, pacienții au trebuit să rămână internați în spital și legați de o sursă de alimentare și console de control. În plus, pacienții au fost afectați de complicații legate de dispozitiv, în special de infecție și accident vascular cerebral, și doar doi dintre pacienți au supraviețuit mai mult de un an.24

Deoarece transplantul de inimă și tehnologia TAH nu și-au îndeplinit promisiunea inițială, eforturile clinice au fost redirecționate către producerea de LVAD implantabile pe termen lung. În anii 1970, institutul responsabil pentru Programul Inimii Artificiale a obținut statutul de birou și a devenit Institutul Național al Inimii, Plămânilor și Sângelui (NHLBI). Cercetările care implică MCS au început să fie efectuate sub auspiciile Filialei Dispozitive și Tehnologie a Diviziei de Boli Inimii și Vasculare. La mijlocul anilor 1970, după teste extinse pe animale și in vitro de siguranță și fiabilitate a dispozitivului, NHLBI a provocat medici, ingineri și companii private să dezvolte un dispozitiv complet implantabil pentru sprijinirea pe termen lung a pacienților cu insuficiență cardiacă.

Primul dispozitiv sponsorizat de NHLBI a fost un LVAD poziționat intra-abdominal pentru tratarea șocului postcardiotomie. În 1975, Texas Heart Institute a efectuat primele teste clinice ale acestei pompe implantabile cu o singură cameră. Trei ani mai târziu, a fost folosit ca punte către transplant la un pacient care a dezvoltat sindromul de inimă de pietre după ce a suferit înlocuirea valvei.25 LVAD a susținut circulația pacientului timp de 5 zile până când a devenit disponibilă o inimă donatoare. În 1984, un alt LVAD implantabil sponsorizat de NHLBI a fost folosit cu succes ca punte către transplant de către Philip E. Oyer de la Universitatea Stanford.

Scopul final, cu toate acestea, a fost de a produce un LVAD care ar putea oferi suport pe termen lung sau terapie de destinație. În anii 1980, anchetatorii de la Texas Heart Institute au început să folosească HeartMate, un LVAD complet implantabil. Produsă inițial de Thermo Cardiosystems, Inc. (Woburn, Massachusetts), această pompă a fost achiziționată ulterior de Thoratec Corporation (Pleasanton, California). HeartMate a fost implantat pentru prima dată ca punte către transplant în 1986. Anterior a suferit 10 ani de teste experimentale. Deși modelul inițial era alimentat pneumatic, a devenit disponibil și un model acționat electric și a fost implantat pentru prima dată ca LVAD portabil în 1991. Ambele versiuni au fost ulterior aprobate de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru uz comercial, pentru a-i ajuta pe pacienți la transplant; versiunea electrică ventilată este în prezent aprobată pentru asistență pe termen lung sau terapie de destinație în Statele Unite.

Astăzi, cardiologii și chirurgii cardiovasculari pot alege dintr-o gamă largă de sisteme MCS, în funcție de gradul de sprijin dorit, durata suportului, gradul de mobilitate postoperatorie și alți factori (Tabelul 56-1). În ciuda numeroaselor modificări de design și rafinamente, un sistem ideal nu a evoluat încă. Cu toate acestea, sistemele actuale pot menține mulți pacienți cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal, oferind speranță acolo unde nu existase anterior.

SUPORT CIRCULATOR PE TERMEN SCURT

MCS pe termen scurt este o strategie importantă pentru controlul insuficienței cardiace acute, reversibile, care se manifestă sub formă de șoc cardiogen, care de altfel duce adesea la mortalitate.26-30 Adesea, șocul este cauzat de un infarct miocardic acut care implică mai mult de 40% din masa ventriculară stângă31; în astfel de cazuri, MCS poate sprijini circulația pacientului până când starea acestuia se îmbunătățește suficient pentru ca revascularizarea miocardică să fie întreprinsă.

Ocluzia coronariană acută este de obicei gestionată printr-o procedură intervențională agresivă în laboratorul de cateterism cardiac. Cu toate acestea, pacienții cu risc deosebit de ridicat pot beneficia de IABP de urgență sau bypass cardiopulmonar temporar înainte de a se întreprinde intervenția.

MCS temporară poate fi necesară postoperator pentru a înțărca pacienții chirurgicali cu risc ridicat de bypass cardiopulmonar; în aceste cazuri, asistența mecanică poate permite și păstrarea funcției ventriculare adecvate. Mai mult, atunci când un pacient are miocardită acută sau disfuncție de alogrefă posttransplant, MCS pe termen scurt permite adesea recuperarea completă.

Pompă cu balon intra-aortic

IABP este cel mai utilizat sistem MCS din lume astăzi. Balonul din poliuretan de 40 până la 60 ml este atașat la vârful unui cateter, care este introdus percutan în artera femurală comună și apoi avansat în aorta toracică descendentă20-21 (Figura 56-1). Alternativ, dacă este prezentă boala vasculară iliofemurală, balonul poate fi introdus în aorta abdominală printr-un abord retroperitoneal sau în arcul aortic prin artera subclavie.

Acțiunea pompei depinde de câteva principii fiziologice unice, dar destul de simple. La începutul diastolei, balonul se umflă, crescând perfuzia coronariană. La începutul sistolei, balonul se dezumflă; sângele este ejectat din ventriculul stâng, crescând debitul cardiac cu până la 40% și scăzând munca în ventriculul stâng și necesarul de oxigen al miocardului.32 În acest fel, balonul sprijină inima indirect. Deși conceput pentru a oferi MCS pe termen scurt, IABP a susținut ocazional candidații la transplant de inimă timp de câteva săptămâni. Scenariile clinice pentru utilizarea acestui dispozitiv includ implantarea preoperatorie la pacienții care sunt supuși unei intervenții chirurgicale cardiace cu afectare severă a funcției ventriculare stângi sau perfuzie coronariană (ca în boala arterială coronariană principală stângă severă); trecerea la transplant sau MCS pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă intratabilă de orice cauză și insuficiență majoră de organ iminentă după terapie medicală nereușită; și implantarea intraoperatorie la pacienții care întâmpină dificultăți la înțărcare de la bypass cardiopulmonar. IABP a fost utilizat cu oarecare succes în resuscitarea pacienților cu insuficiență cardiacă care au avut un stop cardiac.

Limitările dispozitivului includ incapacitatea de a descărca complet ventriculul stâng. Funcția IABP adecvată depinde de sincronizarea adecvată a ciclului balonului și este suboptimă în prezența aritmiilor. Mai mult, pacienții cu IABP trebuie să rămână în paturile lor de spital. Sechelele potențiale includ complicații hemoragice sau tromboembolice

vasculare periferice, care pot necesita intervenție chirurgicală.33,34 IABP nu poate fi utilizat în prezența unei boli aterosclerotice sau anevrismale semnificative a aortei toracice sau a unei insuficiențe aortice semnificative.

Sistemul biventricular Abiomed 5000

Sistemul Abiomed Biventricular (BVS) 5000 (Abiomed Cardiovascular, Inc., Danvers, Massachusetts) a fost dezvoltat pentru a oferi suport univentricular sau biventricular pe termen scurt pentru pacienții cu funcție ventriculară potențial reversibilă. Această pompă este utilizată cel mai frecvent la pacienții cu șoc post-cardiotomie, dar a fost folosită cu succes și pentru tratarea miocarditei acute și pentru trecerea la transplant.1,35 În acest sistem poziționat extern, fluxul pulsatil este asigurat de unul sau două sânge de unică folosință, cu două camere.

TABELUL 56—1 I Dispozitive mecanice de susținere a circulației în uz clinic în Statele Unite

Adaptat după Stevenson LW, Kormos RL: Suport mecanic cardiac 2000: aplicații curente și proiectarea viitoare a studiului. J Heart Lung Transplant 2001; 20:1 -38.

BSA, suprafața corpului; BTT, punte către transplant; DT, terapie destinație; FDA, Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente; IDE, scutire de dispozitiv investigațional; L, stânga; N/A, nu este cazul; PCR, recuperare postcardiotomie; R, corect. un „Scurt" indică <30 de zile; „Intermediar" indică 30 de zile sau mai mult, dar că utilizarea nu este destinată a fi permanentă; „Lung" indică utilizarea permanentă ca alternativă la un transplant de inimă. bSemnele dolarului se referă la costul raportat la costul celorlalte dispozitive enumerate.

FIGURA 56-1 Ilustrarea pompei cu balon intra-aortic în corp. (Drepturi de autor 1997, Texas Heart Institute, Houston, TX.)

pompe controlate de o singură consolă (Figura 56-2).36 În cadrul fiecărei pompe, fluxul unidirecțional este asigurat de două valve cu trei foițe: una între camerele ventriculare și atriale și cealaltă în tractul de evacuare ventricular. Poliuretanul (Angioflex) este utilizat pentru suprafețele care intră în contact cu sângele. O consolă de antrenare pneumatică, controlată de microprocesor, inițiază automat evacuarea atunci când pompa este umplută (volum de cursă, 82 ml). Pompa se umple pasiv și ejectează activ, producând debite de până la 5 L/min. În timpul înțărcării, debitul este redus manual prin intermediul unui buton de control.

Superioritatea MCS pulsatile nu a fost încă dovedită, dar unii experți consideră că sistemele pulsatile precum Abiomed oferă avantaje față de pompele nepulsatile.37-42 FDA a aprobat BVS 5000 pentru utilizare temporară la pacienții cu șoc postcardiotomie. Această pompă este utilizată pe scară largă pentru sprijinirea temporară a pacienților cu insuficiență cardiacă care pune viața în pericol. Este, de asemenea, utilizat ca punte către implantarea unui LVAD pe termen lung sau ca punte către transplant. Datorită potențialului trombogen ridicat al pompei, este necesară o anticoagulare completă.

Abiomed AB5000

Sistemul de sprijin circulator Abiomed AB5000 (Abiomed Cardiovascular, Inc.) a fost aprobat de FDA ca un adjuvant la BVS 5000 pentru sprijin scurt până la intermediar ca o punte către recuperare. Aceleași canule utilizate în pompa de sânge BVS 5000 sunt utilizate în acest dispozitiv de asistență ventriculară paracorporeal, care poate facilita tranziția de la dispozitivul BVS la dispozitivul AB5000 atunci când se dorește un sprijin pe termen mai lung. AB5000 este alimentat de o consolă parțială de vid și parțial pneumatică.

Bio-Medicus Bio-Pomp

O altă opțiune pentru MCS univentricular sau biventricular pe termen scurt este Bio-Medicus Bio-Pump (Bio-Medicus/Medtronic, Eden Prairie, Minnesota), un dispozitiv centrifugal extracorporeal disponibil în două modele de unică folosință: un model de 80 ml pentru adulți (debit maxim, 10 L/min) și un model de 48 mL pentru copii. În această pompă, conurile acrilice rotative generează un flux continuu conform principiului vortexului constrâns (Figura 56-3). Pompa este cuplată magnetic la un motor extern și o consolă.43 Poate fi folosită pentru a susține ventriculul, sau pompele duble pot fi utilizate pentru sprijin biventricular.

Medicii au dobândit o experiență considerabilă cu Bio-Pump, deoarece este folosită și pentru bypass cardiopulmonar. Avantajele sale includ simplitatea, versatilitatea și rentabilitatea. Limitările includ nevoia de personal specializat pentru a supraveghea sistemul. În plus, problemele de durabilitate împiedică utilizarea Bio-Pompei mai mult de 5 zile, deși această limită este ocazional depășită. În orice caz, componenta pompei trebuie înlocuită la fiecare 48 până la 96 de ore. În ciuda legăturii cu heparină, elementele electromagnetice ale circuitului sunt locuri potențiale pentru formarea de tromb sau fibrină; prin urmare, suportul sistemic cu heparină este de obicei necesar, cu excepția cazului în care hemoragia postoperatorie devine o problemă. Canulele exteriorizate sunt, de asemenea, locuri potențiale de infecție.

Levitronix CentriMag

Sistemul de pompare a sângelui Levitronix CentriMag (Levitronix, Inc., Waltham, Massachusetts) este conceput pentru a oferi suport pe termen scurt pacienților cu insuficiență cardiacă severă, acută, dar potențial reversibilă. Rotorul cu levitare magnetică

din această pompă extinde longevitatea și fiabilitatea dispozitivului (Figura 56-4). Levitronix CentriMag are o aprobare 510(k) de la FDA pentru suport circulator pe termen scurt și este frecvent utilizat ca o punte de recuperare sau o punte de decizie de tratament.44

Dispozitiv de asistenţă ventriculară transseptală percutanată TandemHeart

Sistemul de asistență ventriculară transseptală percutanată (PTVA) TandemHeart (CardiacAssist, Inc., Pittsburgh, Pennsylvania) este un dispozitiv aprobat de FDA pentru a oferi suport temporar ventricularului stâng. Se poate implanta in laboratorul de cateterism sau in sala de operatie. O canulă de intrare este introdusă în atriul stâng al pacientului printr-o puncție transseptală standard printr-o teacă venoasă femurală și o canulă de ieșire este plasată în artera femurală (Figura 56-5). Pompa centrifugă extracorporală este conectată la un controler care asigură puterea, lubrifierea și monitorizarea sistemului.

Dispozitive Impella

Dispozitivul Impella 2.5 (Abiomed Cardiovascular, Inc.) a primit o aprobare 510(k) de la FDA în 2008 pentru a oferi suport parţial ventricularului stâng timp de până la 6 ore. Impella 2.5 este introdusă prin artera femurală, este avansată în ventriculul stâng în laboratorul de cateterism și oferă până la 2,5 L de flux sanguin (Figura 56-6). Studiul randomizat controlat cu placebo al antagonistului selectiv al receptorului de adenozină A1 KW-3902 pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă acută și supraîncărcare de volum pentru a evalua efectul tratamentului asupra congestiei și funcției renale (PROTECT) I a demonstrat siguranța și fezabilitatea Impella 2.5 în sprijinirea pacienților care sunt supuși intervenției coronariene cu risc crescut II în ECT pivotant II. studiu, care este în desfășurare, cercetătorii compară Impella 2.5 cu IABP pentru suport hemodinamic în timp ce pacienții sunt supuși unui risc ridicat.

ii L

FIGURA 56-3 Bio-Pompă Bio-Medicus. (Cu amabilitatea Medtronic, Eden Prairie, MN.)

intervenție coronariană percutanată. Dispozitivul Impella 2.5 poate furniza până la 2,5 L de volum de sânge către ventriculul stâng printr-o abordare percutanată. Când este introdus în aorta ascendentă intraoperator, Impella 2.5 poate furniza până la 5,0 L de flux către ventriculul stâng. În plus, Impella 5.0 și Impella LD (Left Direct) au primit aprobarea 510(k) de la FDA în aprilie 2009 pentru a oferi suport complet ventricularului stâng timp de până la 6 ore. Impella 5.0 este inserată printr-o arteră femurală expusă chirurgical, în timp ce Impella LD este inserată printr-o grefă Hemashield care este cusută direct

FIGURA 56-4 Dispozitiv de asistență ventriculară Levitronix CentriMag. (Cu amabilitatea Levitronix, Waltham, MA.)

la aorta ascendentă. Atât Impella 5.0, cât și Impella LD pot oferi până la 5 L de debit.

PUNTE LA TRANSPLANT

Primii trei pacienți care au primit dispozitive implantabile ca punți către transplant (două TAH - unul în 1968 și unul în 1981 - și un LVAD în 1978) au fost tratați la Texas Heart Institute. Aceste dispozitive au susținut pacienții până când a putut fi efectuat transplantul. Cu toate acestea, toți cei trei pacienți au murit ulterior din cauza unei infecții copleșitoare după transplant.

La începutul anilor 1980, introducerea medicamentului imunosupresor ciclosporină, care a cruțat sistemul imunitar nespecific, a permis transplantul cardiac de succes la pacienții altfel „contaminați” de dispozitive implantabile. În seria inițială de tip punte la transplant, pacienții au fost internați în spital până când a avut loc transplantul. Începând cu 1991, totuși, pacienților li s-a permis să locuiască în afara spitalului și chiar să se întoarcă la locul de muncă și la alte activități normale în timp ce primeau MCS. S-a descoperit că trecerea la transplant crește semnificativ supraviețuirea după transplant în acest grup cu risc ridicat.1-2-4-40 Odată inițiată, MSC a avut tendința de a inversa anomaliile fiziologice complexe care caracterizează răspunsul organismului la insuficiența cardiacă. Disfuncția renală și hepatică a fost adesea inversată, iar activarea neurohormonală a revenit la niveluri normale.47 Ca rezultat, pacienții au fost, în general, restabiliți la clasa funcțională I a Asociației Inimii din New York (NYHA) în timp ce așteptau transplantul. Acesta este un motiv important pentru care supraviețuirea pe termen lung după transplant a fost îmbunătățită la acești pacienți, altfel mai dificili din punct de vedere tehnic.1-2-40.

Conectarea la transplant este indicată candidaților la transplant care au simptome de insuficiență cardiacă progresivă în ciuda terapiei medicamentoase maxime, a terapiei de resincronizare cardiacă sau a suportului inotrop. Din cauza timpilor mai mari de așteptare pentru

inimile donatorilor și succesul îmbunătățit cu LVAD-uri de generație mai nouă, pacienții sunt adesea direcționați direct pentru implantare LVAD, mai degrabă decât să fie plasați pe suport IABP în unitatea de terapie intensivă. Criteriile de selecție, care au fost aprobate de FDA în 1994, includ o presiune a capilarului pulmonar mai mare de 20 mm Hg, un indice cardiac de 2 L/min/m2 sau mai mic și o tensiune arterială sistolica de 80 mm Hg sau mai mică. Pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă cronică care sunt supuși unui cateterism cardiac de rutină pe partea dreaptă în timp ce așteaptă transplantul cardiac pot îndeplini aceste criterii. Următoarele condiții fac ca un pacient să nu fie eligibil pentru MCS: rezistență vasculară pulmonară ridicată, fixă; insuficiență renală sau hepatică ireversibilă; insuficiență respiratorie; sepsis; și un deficit neurologic sever. Aceste condiții fac și pacienții ineligibili pentru transplant cardiac. Hipertensiunea pulmonară marcată, care reflectă

modificări minime ale simptomelor pacientului, se poate dezvolta și la un pacient cu insuficiență cardiacă cronică. Prin urmare, valorile hemodinamice sunt monitorizate de rutină la pacienții care așteaptă transplantul cardiac. Deși pacienții cu vârsta peste 00 de ani și cei care necesită ventilație mecanică pentru insuficiență respiratorie nu sunt neapărat excluși de la primirea MCS, este mai puțin probabil ca aceștia să aibă un rezultat bun. Mai mult, LVAD-urile pulsatile de prima generație, pe termen lung, sunt prea voluminoase pentru a se potrivi pacienților mici (suprafața corpului < 1,5 m2). Noile LVAD-uri cu flux continuu au permis pacienților mai mici, inclusiv femeilor, să beneficieze de MCS.48

Atunci când selectează un dispozitiv MCS, chirurgul trebuie să ia în considerare gradul de sprijin necesar, durata estimată a suportului, caracterul invaziv al procedurii de implantare și nevoia pacientului de mobilitate postoperatorie (vezi Tabelul 50-1). Pentru asistența pe termen lung la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică, dispozitivele aprobate sunt sistemul Thoratec PVAD (dispozitiv de asistență ventriculară percutanată), Thoratec IVAD (dispozitiv de asistență ventriculară implantabilă), CardioWest TAH, sistemul de asistență ventricular Novacor, HeartMate XVE LVAD și HeartMate II LVAD.

Sistem de asistență ventriculară percutanată Thoratec

Sistemul Thoratec PVAD (Thoratec Corporation) are un sac de pompă segmentat, flexibil, fără cusături, într-o carcasă rigidă din policarbonat (Figura 50-7).49 Fluxul sanguin unidirecțional este menținut prin supape cu disc basculant concavo-convex Bjork-Shiley în căile de intrare și ieșire. Pompa este pulsatilă și alimentată pneumatic, cu un volum maxim de cursă de 05 ml

FIGURA 56-7 Sistemul de asistență ventriculară percutanată Thoratec. (De la Thoratec Corporation, Pleasanton, CA.)

și o putere maximă de 7 l/min. Poate oferi asistență stângă, dreaptă sau biventriculară.

Dispozitivul Thoratec este valoros pentru tratarea șocului cardiogen reversibil50 sau pentru trecerea la transplant. Când a fost utilizat ca dispozitiv de legătură într-un studiu multicentric care a implicat 154 de pacienți51, sistemul a oferit suport ventricular stâng în 22% din cazuri și suport biventricular în celelalte 78%. Transplantul cu succes a fost efectuat la 65% dintre pacienți. La un an de la transplant, rata de supraviețuire actuarială a fost de 82%, ceea ce este similar cu cel al populației generale de primitori de transplant de inimă. Cele mai frecvente sechele au fost hemoragia (42%) și infecția (36%). Într-un alt studiu, care a implicat numai pacienți postcardiotomii, 37% au fost înțărcați de la dispozitiv, iar rata de supraviețuire a pacienților înțărcați a fost de 57%. Infarctul miocardic perioperator și insuficiența renală au fost cele mai frecvente complicații din această serie.52

În ianuarie 2010, peste 5000 de pacienți au fost sprijiniți în întreaga lume cu Thoratec PVAD sau IVAD, conform bazei de date a Thoratec Corporation. Dintre aceste pompe, 3011 au fost folosite ca punți pentru transplant, 512 au fost folosite ca punți postcardiotomie pentru recuperarea miocardică și 596 au fost folosite pentru alt suport sau adjuvant. Pentru trecerea la transplant, suportul biventricular a fost utilizat în 1747 cazuri (58%), suportul LVAD în 1087 (36%) și suportul dispozitivului de asistență ventriculară dreaptă în 177 (6%). Dintre pacienții care au necesitat suport izolat LVAD, 66% au supraviețuit pentru a primi un transplant, iar 1% și-au recuperat funcția și au fost înțărcați de la dispozitiv. Dintre pacienții care au necesitat suport biventricular, 55% au primit un transplant de inimă, iar 1% și-au recuperat funcția ventriculară. Dintre pacienții care au avut nevoie de suport postcardiotomie, 34% dintre cei cu LVAD izolate și 20% dintre cei care necesitau VAD biventriculare au fost înțărcați cu succes de la dispozitiv după recuperarea miocardică.

Deoarece sacul pompei poate duce la formarea de trombi, terapia anticoagulantă continuă este necesară de îndată ce sângerarea operativă încetează să fie o amenințare. Anticoagularea se realizează cu o combinație de dextran, dipiridamol și heparină sau warfarină.53-54 După ce sângerarea s-a rezolvat, este important să se folosească o combinație de terapie anticoagulantă și antiplachetă pentru a evita formarea de trombus și accidentul vascular cerebral. Din cauza prezenței pompelor de sânge externe și a necesității de canule exteriorizate, pacienții nu se pot mișca liber.

FIGURA 56-8 Inima artificială totală CardioWest. (Cu amabilitatea SynCardia

Systems, Inc., Tucson, AZ.)

În ciuda acestui dezavantaj, pompa Thoratec este utilizată pe scară largă datorită siguranței, eficacității și versatilității sale.

CardioWest Total Artificial Heart

Denumită inițial inima Jarvik-7 (și mai târziu Symbion), CardioWest TAH (SynCardia Systems, Inc., Tucson, Arizona) este implantată ortotopic la pacienții care au nevoie de sprijin biventricular (Figura 56-8).55 Sistemul dispune de două pompe pneumatice de sânge, fiecare cu un semirigid, poliuretan (poliester, poliester, înveliș, etc.). New Jersey) și o diafragmă Biomer flexibilă cu patru straturi. Fluxul sanguin unidirecțional este asigurat de o supapă cu disc basculant Medtronic-Hall în căile de intrare și de evacuare ale fiecărei pompe. În timp ce canulele de intrare cu manșetă sunt cusute de resturile atriale ale inimii native, canulele de ieșire sunt atașate de aortă și artera pulmonară prin intermediul grefelor de poliester (Dacron). Consola de antrenare pneumatică externă este conectată la pompele de sânge prin intermediul unor linii de transmisie care ies prin flancul stâng al pacientului. La locurile de ieșire transcutanată, liniile de transmisie sunt suprapuse cu elastomer siliconic acoperit cu velur (Silastic; Dow Corning, Midland, Michigan) pentru a asigura

stabilitatea și pentru a încuraja creșterea țesuturilor. În timpul diastolei, pompele sunt umplute pasiv cu sânge. La rândul său, în timpul sistolei, un aflux de aer face ca diafragma să avanseze și să elibereze sânge. Cele mai frecvente probleme potențiale asociate cu CardioWest TAH sunt hemoragia, tromboembolismul, accidentul vascular cerebral și infecția.56 Cu toate acestea, acest sistem a fost utilizat pentru perioade prelungite ca o punte către transplant la pacienții cu insuficiență cardiacă acută sau cronică în stadiu terminal57,58.

Într-un studiu prospectiv nerandomizat, dintre pacienții care au primit CardioWest TAH ca punte către transplant, 79% au supraviețuit până la transplant, în comparație cu 46% dintre pacienții de control istoric care nu au avut o punte către transplant.59 Aceste date au condus la aprobarea CardioWest TAH ca punte către transplant de către FDA în 2004 pacienți portabili. spital, a primit aprobarea de marcare Conformite Europeenne (CE) și este disponibil în Europa. SynCardia dezvoltă o a treia generație,

șofer „purtabil”, care va facilita, de asemenea, externarea din spital și va îmbunătăți în continuare calitatea vieții.60

Începând cu ianuarie august 2010, CardioWest a fost implantat la 860 de pacienți din întreaga lume, reprezentând peste 300 de ani pacienți de viață pe inima artificială (J. Copeland, comunicare personală, 6 august 2010). Deși proiectat inițial ca o inimă de înlocuire permanentă, CardioWest TAH este în prezent aprobat ca o punte către transplantul de inimă pentru pacienții care decedează din cauza insuficienței biventriculare în stadiu terminal.

Sistemul de asistență ventriculară Novacor

Sistemul de asistență ventricular Novacor (WorldHeart Corporation, Salt Lake City, Utah) este o pompă de sânge pulsatilă concepută pentru a atinge obiectivul inițial NHLBI al terapiei de destinație, așa cum a fost propus în 1977.61 Această pompă de sânge implantabilă acționată electric (Figura 56-9) are un sac de pompă de poliuretan fără sudură care, atunci când este acționat de către plăci de împingere duble, produce un volum maxim de 70 stroke. Fluxul sanguin unidirecțional este asigurat de o valvă bioprotetică de 21 mm în căile de intrare și ieșire. Sistemul este alimentat în prezent de baterii externe, permițând mobilitatea pacientului. Pompa este conectată la sursa sa de alimentare prin intermediul unei linii de transmisie percutanată, care permite, de asemenea, aerisirea externă.

În studiile clinice de tip bridge-to-transplant efectuate începând cu 1984, dispozitivul Novacor a permis o legătură cu succes la transplant în aproximativ 60% din cazurile raportate. Ratele de supraviețuire posttransplant au fost excelente.62-63 Cele mai frecvente complicații au fost hemoragia, infecția și tromboembolismul.62

Robbins și colegii de muncă64 au raportat experiența lor cu 53 de pacienți care au primit dispozitive Novacor pentru trecerea la transplantul cardiac pe o perioadă de 16 ani. După o perioadă medie de suport de 56 ± 76 zile, 66% dintre pacienți au suferit

transplant de succes. Complicațiile au inclus sângerare (43%), infecție (30%) și evenimente cerebrovasculare embolice (24,5%).

Un studiu prospectiv, nerandomizat, a fost efectuat în 13 centre din Statele Unite și Canada pentru a evalua impactul sprijinului cu sistemul de asistență ventricular stânga Novacor (LVAS) asupra supraviețuirii și calității vieții la pacienții neeligibili pentru transplant cardiac care erau dependenți de inotrop65. înțărcată din suport inotrop. Pacienții care au primit terapie medicală optimă au avut niveluri medii de sodiu seric mai scăzute (128 vs. 134 mg/dL, P = 0,001) și niveluri medii mai mari de azot ureic din sânge (59 față de 40 mg/dL, P = 0,02) decât pacienții care au primit Novacor LVAS. În comparație cu pacienții tratați cu terapie medicală optimă, pacienții tratați cu Novacor LVAS au avut rate de supraviețuire superioare la 6 luni (46% vs. 22%, P = .03) și 12 luni (27% vs. 11%, P = .02). Dintre pacienții tratați cu LVAS, 85% au prezentat simptome de clasa I sau II NYHA; în comparație cu pacienții tratați medical, primitorii Novacor au avut rate mai scăzute de disfuncție cardiovasculară (P < 0,0001) și disfuncție renală (P = 0,0009), dar riscuri mai mari de sângerare (P = 0,008), accident vascular cerebral (P = 0,06) și infecție (P = 0,54). Rezultatele favorabile ale studiului INTrEPID au determinat WorldHeart să inițieze evaluarea randomizată a studiului Novacor LVAS în populația fără transplant (RELIANT) pentru a stabili că Novacor LVAS a fost superior terapiei medicale optime și echivalent cu HeartMate XVE LVAD pentru terapia de destinație. Studiul a fost ulterior oprit din cauza înscrierii lente și a preferinței clinicienilor pentru pompe mai mici, cu flux continuu. Utilizarea Novacor LVAS a fost întreruptă în 2008.

Dispozitiv de asistență pentru ventricul stâng HeartMate XVE

HeartMate LVAD (Thoratec Corporation) a fost dezvoltat inițial cu sprijinul NHLBI, ca răspuns la cererea de propunere a NHLBI din 1977. Experiența de laborator in vivo și experiența clinică inițială au fost obținute exclusiv la Texas Heart Institute. Sistemul a fost folosit pentru prima dată clinic cu o pompă alimentată pneumatic care avea o consolă externă. Aceasta a fost o abordare de economisire a costurilor, în măsura în care pacienții inițiali au fost internați în spital. Cu toate acestea, versiunea originală a HeartMate a fost un model electric ventilat (VE-LVAD). A fost utilizat pentru prima dată clinic, începând cu 1991, la pacienții care se așteptau să aibă o lungă așteptare pentru o inimă donatoare.

VE-LVAD și versiunea pneumatică implantabilă (IP-LVAD) au aceeași pompă de sânge și principii de funcționare similare. Pompa de sânge este o diafragmă flexibilă din poliuretan într-o carcasă din aliaj de titan. Canulele de intrare și ieșire din poliester țesut (Dacron) conțin fiecare o supapă de xenogrefă porcină în cușcă de 25 mm. Canula de ieșire este extinsă cu o grefă Dacron țesută de 20 mm, care este tăiată la lungimea potrivită la implantare. Pentru a încuraja formarea unei căptușeli pseudo-neointimale și, prin urmare, pentru a minimiza tromboembolismul, toate suprafețele de contact cu sângele, cu excepția

valvelor, sunt texturate special.66 Suprafețele de titan sunt acoperite cu sfere de titan sinterizate, iar diafragma este acoperită de fibrile care apar din baza sa de poliuretan. Pompa IP-LVAD cântărește 570 g, iar pompa VE-LVAD cântărește 1150 g. Ambele dispozitive produc un volum efectiv maxim de 83 ml. Fluxurile de sânge variază până la 12 L/min pentru IP-LVAD și 10 L/min pentru VE-LVAD.

HeartMate poate îmbunătăți considerabil starea clinică a pacienților care primesc punți către transplant.6-67-68 Majoritatea pacienților care se află în clasa funcțională IV NYHA înainte de a primi HeartMate revin în clasa I după 3 până la 4 săptămâni de sprijin. Între timp, ei pot fi reabilitati fizic. În cazurile care implică MCS prelungit (>30 de zile), utilizarea HeartMate îmbunătățește rezultatul transplantului.

826 IP-LVAD a fost prima pompă implantabilă care a fost aprobată de FDA (în 1994) pentru trecerea la transplant. FDA I și-a bazat aprobarea pe rezultatele unui studiu în care 75 de primitori IP-LVAD au fost comparați cu 33 de pacienți martor netratați.4 I Transplantul a fost efectuat la 71% dintre primitorii IP-LVAD, dintre care 91% au supraviețuit după transplant. În schimb, transplantul CH 56 a fost efectuat la doar 36% dintre pacienții de control, dintre care 67% au supraviețuit după transplant.

VE-LVAD (Figura 56-10) a primit aprobarea FDA pentru utilizare comercială în 1998. Deoarece acest model permite o mobilitate completă a pacientului, a fost dispozitivul cel mai frecvent utilizat pentru trecerea la transplant. Într-un studiu prospectiv, multicentric69, 280 de beneficiari VE-LVAD care așteptau transplantul au fost comparați cu 48 de pacienți de control care nu au primit asistență ventriculară. Grupul LVAD a fost susținut pentru o medie de 112 zile (interval, 1 până la 691 de zile), iar 58% dintre acești pacienți au fost înscriși într-un program de eliberare în spital. Înainte de a putea fi găsită o inimă donatoare adecvată, 82 (29%) dintre pacienții cu LVAD și 32 (67%) dintre pacienții de control au murit. Dintre cei 280 de primitori LVAD, 188 (67%) au suferit în cele din urmă transplant, iar la 10 (4%) dispozitivul a fost îndepărtat electiv. La un an după transplant, pacienții cu LVAD au avut o rată de supraviețuire semnificativ mai bună (84%) decât pacienții de control (63%; P = 0,0197). Complicațiile legate de dispozitiv au inclus sângerare (11%), infecție (40%), evenimente tromboembolice (6%) și disfuncție neurologică (5%).

FIGURA 56-10 Componentele dispozitivului de asistență ventriculară stângă cu ventilație electrică HeartMate (LVAD). Canula de intrare este introdusă în vârful ventriculului stâng, iar canula de ieșire este anastomozată la aorta ascendentă. Sângele revine din plămâni în partea stângă a inimii și iese prin apexul ventricular stâng și printr-o supapă de intrare în camera de pompare a protezei. Sângele este apoi pompat activ printr-o supapă de scurgere în aorta ascendentă. Camera de pompare este plasată în peretele abdominal sau cavitatea peritoneală. O linie de antrenare percutanată transportă cablul electric și aerisirea la pachetele de baterii (este prezentat doar pachetul din partea dreaptă) și comenzile electronice, care sunt purtate pe un toc de umăr și, respectiv, pe centură. (Modificat din Rose EA, Gelijns AC,

Moskowitz AJ, et al. Long-term mechanical left ventricular assistance for end-stage heart failure. N Engl J Med 2001;345:1435-1443, cu permisiunea, și din Naka Y, Rose E A. Assisted circulation in the treatment of heart failure, Man, editor, BonoDLw et al. Boala de inimă a lui Braunwald, ed 8, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp. 685-696.)

În 1998, cercetătorii au început un studiu de referință, Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH), conceput pentru a determina dacă VE-LVAD ar putea oferi suport permanent pacienților cu insuficiență cardiacă severă care nu erau eligibili pentru transplant. Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie MCS, fie terapie medicală continuată și au fost observați timp de 2 ani. Rezultatele au arătat o reducere cu 48% a riscului de deces din orice cauză în grupul care a primit LVAD, în comparație cu cei tratați cu terapie medicală (risc relativ = 0,52; interval de încredere 95%, 0,34 la 0,78; P = 0,001). Dintre pacienții foarte bolnavi cu insuficiență cardiacă, ratele de supraviețuire la 1 an au fost de 25% dintre cei tratați cu terapie medicală și 52% dintre cei tratați cu LVAD (P = 0,002). La sfârșitul celor 2 ani, ratele de supraviețuire au fost de 8%, respectiv 23% (P = .09). Indicatorii de calitate a vieții au fost, de asemenea, mai favorabili pentru grupul tratat cu LVAD (Figura 56-11).70 În ianuarie 2010, peste 6000 de dispozitive HeartMate electrice ventilate au fost implantate în întreaga lume, iar HeartMate XVE a fost primul LVAD care a primit aprobarea FDA pentru suport pe termen lung sau terapie de destinație.

Dispozitiv de asistență pentru ventricul stâng HeartMate II

HeartMate II (Thoratec Corporation) LVAD este un dispozitiv cu pompă rotativă cu flux continuu, care este capabil să furnizeze 6 până la 12 l/min de debit. Pompa constă dintr-o pompă internă de sânge cu flux axial, un cablu percutan care conectează pompa la un driver extern de sistem și o sursă de alimentare (Figura 56-12). Un avantaj al HeartMate II LVAD este dimensiunea sa mai mică, ceea ce îi permite să fie utilizat în populațiile defavorizate, inclusiv femei și adolescenți.65-71 Alte beneficii includ potențialul de fiabilitate mecanică pe termen lung, zgomot mai mic și confort mai mare pentru pacienți.

Studiul HeartMate II pentru transplant a fost un studiu prospectiv, nerandomizat, multicentric, care a înrolat 133 de pacienți la 26 de centre între martie 2005 și mai 2006. Cercetătorii au comparat pacienții din studiu cu grupurile de control istorice, evaluând criteriile obiective de performanță.4,69,72 Obiectivul primar a fost recuperarea, transplantul cardiac

FIGURA 56-11 Analiza Kaplan-Meier a supraviețuirii în cele două condiții de tratament ale studiului de evaluare randomizată a asistenței mecanice pentru tratamentul insuficienței cardiace congestive (REMATCH). OMM, management medical optim; VE-LVAD, dispozitiv de asistență ventriculară stângă electric ventilat. (Adaptat de la Park SJ, Tector A, Piccioni W, et al. Left ventricular assist devices as

destination therapy: A new look at survival. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;1 29:917, with permission and from Naka Y, Rose EA. Assisted circulation in the treatment of heart failure. In Libby PL, Man, Bonow DL, RO et al editor. boala, ed 8, Philadelphia, 2008, Elsevier, pp. 685-696.)

vs 24%, P=0,008) (Figura 56-13). Evenimentele adverse și înlocuirea dispozitivului au fost mai puțin frecvente la pacienții cu dispozitiv cu flux continuu. Calitatea vieții și capacitatea funcțională s-au îmbunătățit semnificativ în ambele grupuri. HeartMate II a fost aprobat pentru utilizare ca terapie de destinație de către FDA în 2010.72b Începând cu ianuarie 2010, peste 4000 de LVAD HeartMate II au fost introduse în întreaga lume (Farrar, comunicare personală, 6 august 2010).

COMPLICATII PERIOPERATIVE

sau suport mecanic continuu în timp ce pacienții au rămas eligibili pentru transplant la 180 de zile (Figura 56-13). Obiectivele secundare au inclus starea funcțională și calitatea vieții. Obiectivele primare au fost atinse de 100 de pacienți (75%), iar durata mediană a suportului a fost de 126 de zile (interval, 1 până la 600 de zile). Ratele de supraviețuire în timpul sprijinului au fost de 75% la 6 luni și 68% la 12 luni. La 3 luni de la implantarea LVAD, pacienții au prezentat îmbunătățiri ale stării funcționale și ale calității vieții. Evenimentele adverse majore au inclus sângerare postoperatorie care a necesitat intervenții chirurgicale (31%), accident vascular cerebral ischemic (6%), accident vascular cerebral hemoragic (2%), atac ischemic tranzitoriu (4%), insuficiență cardiacă dreaptă (17%), infecție fără legătură cu dispozitivul (28%) și infecția cu plumb percutanat (14%). sprijin hemodinamic și a îmbunătățit atât capacitatea funcțională, cât și calitatea vieții la pacienții care așteaptă transplantul. Până în prezent, peste 1000 de pacienți din întreaga lume au primit HeartMate II, care a primit aprobarea FDA pentru utilizare ca punte către transplant în 2009.

Thoratec Corporation a efectuat un studiu pivot care a comparat HeartMate XVE pulsatil (66 de pacienți) cu HeartMate II cu flux continuu (134 de pacienți) pentru sprijin pe termen lung (adică, terapia de destinație).72a Studiul a înrolat pacienți într-un mod 2:1; 2 pacienți au primit HeartMate II pentru fiecare pacient care a primit HeartMate XVE. Punctul final compozit primar a fost supraviețuirea fără accident vascular cerebral dezactivator și reoperare pentru repararea sau înlocuirea dispozitivului la 2 ani. Obiectivele secundare au inclus supraviețuirea, frecvența evenimentelor adverse, calitatea vieții și capacitatea funcțională. Punctul final compozit primar a fost atins la mai mulți pacienți cu dispozitive cu flux continuu decât cu dispozitive cu flux pulsatil (raport de risc, 0,38; interval de încredere 95%, 0,27-0,54; P<0,001), iar pacienții cu dispozitive cu flux continuu au avut rate de supraviețuire actuarială superioară la 2 ani (58% sepsis, tromboembolism, insuficiență

renală, insuficiență tehnică și sechele neurologice.73-74 Cele mai frecvente probleme grave sunt hemoragia și sepsisul, care apare la până la 60% dintre pacienți, rezultă din disfuncția hepatică, procedura de implantare propriu-zisă și traumatismele sanguine cauzate de bypass-ul cardio-pulmonar și cardio-pulmonar77, cardio-pulmonar6. MCS este mai probabil să provoace hemoragie decât este MCS univentriculară.75 Sepsisul apare la 30% până la 40% dintre pacienți, ducând la o morbiditate semnificativă.75,77-79 Cu toate acestea, sepsisul nu exclude neapărat transplantul cardiac de succes. din 195 de pacienți LVAD înscriși în registrul de terapie de destinație Thoratec între noiembrie 2001 și martie 2005 au fost analizați pentru factorii de risc pentru deces la pacienții care așteptau transplantul de inimă. Conform analizei univariate, factorii de risc preoperatori semnificativi pentru mortalitatea la 30 de zile au inclus reflectări ale severității insuficienței cardiace. Pacienții au fost stratificați în categorii de risc (risc extrem de mare, foarte mare, mare, moderat și scăzut) pe baza unui scor de risc preoperator.84 Decizia finală de a continua cu implantarea VAD poate fi luată numai după ce pacientul a fost evaluat temeinic și după ce s-au făcut toate încercările de optimizare a hemodinamicii pacientului și a funcției organului terminal. Dispozitivele MCS pe termen scurt sunt adesea utilizate la pacienții cu șoc recent și insuficiență multiorganică precoce, care prezintă cel mai mare risc de complicații grave și deces.

O cauză comună de bază a decesului la pacienții cu LVAD este insuficiența cardiacă dreaptă, care scade preîncărcarea ventriculului stâng și, astfel, a dispozitivului în sine, compromițând debitul cardiac. Această afecțiune este adesea exacerbată de rezistența vasculară pulmonară crescută. Terapia actuală implică utilizarea agresivă a milrinonei, oxidului nitric, nitroglicerinei sau prostaglandinei E1, toate care promovează vasodilatația pulmonară și îmbunătățesc fluxul sanguin pe partea stângă. Adesea, insuficiența cardiacă dreaptă apare devreme după implantarea LVAD și este precipitată de sângerare și necesitatea de transfuzii multiple. Rezistența vasculară pulmonară ridicată preoperatorie fixă sau greu de inversat crește riscul de insuficiență cardiacă pe partea dreaptă după implantarea LVAD. În ciuda terapiei medicale și a utilizării unui VAD pe partea dreaptă, opțiunile de tratament sunt limitate, iar rata mortalității prin insuficiență cardiacă pe partea dreaptă rămâne ridicată.

PUNTE LA ÎMBUNĂTĂȚAREA MIOCARDICĂ

Primul pacient raportat că a demonstrat o ameliorare miocardică pe termen lung cu MCS a fost un bărbat de 33 de ani care a primit un HeartMate la Texas Heart Institute în 1991. A murit 503 zile mai târziu, din cauza unei complicații tromboembolice neurologice, în timp ce încă primi MCS2. Ulterior, rezultate pozitive similare cu acestea au fost observate la primitorii HeartMate XVE și HeartMate II, precum și la pacienții cu alte sisteme.0-85-87 Majoritatea pacienților care sunt supuși MCS înainte de transplant nu numai că au valori hemodinamice, anatomice și histologice îmbunătățite47, ci și niveluri scăzute de neurohormoni, cum ar fi norepinefrina plasmatică5, care sunt crescute în insuficiența cardiacă. un număr de pacienți au suferit îndepărtarea LVAD după ce MCS prelungit a condus la îmbunătățirea semnificativă pe termen lung a funcției cardiace. Numărul acestor

pacienți este mic, dar potențiala importanță clinică este considerabilă, în măsura în care majoritatea acestor pacienți pe termen lung prezintă îmbunătățiri.

Pentru a determina dacă explantarea LVAD este fezabilă, a fost dezvoltată o metodă la Texas Heart Institute pentru a evalua îmbunătățirea miocardică prin ecocardiografie de stres cu dobutamina și monitorizare hemodinamică invazivă, cu LVAD oprit sau oferind doar suport minim. Alte centre au dezvoltat protocoale similare pentru a determina dacă un pacient poate fi înțărcat de pe suportul LVAD. Prin utilizarea metodei Texas Heart Institute, 9 din 10 pacienți au avut un răspuns favorabil, așa cum este indicat de îmbunătățirea indicelui cardiac, rata de creștere a presiunii ventriculare stângi, fracția de ejecție și dimensiunea diastolică a ventriculului stâng pe măsură ce dozele de dobutamina au crescut. Cei nouă pacienți care au avut un răspuns favorabil au suferit explantarea dispozitivului, iar șase au supraviețuit pe termen lung cu o stare funcțională bună. Din cauza deficitului de organe și a dificultății de a potrivi unii pacienți cu donatori corespunzători, această strategie poate deveni foarte importantă în gestionarea insuficienței cardiace în stadiu terminal.

PROPRIETĂȚI BIOLOGICE ALE DESCĂRCĂRII VENTRICULARE

Rapoarte interesante sugerează că descărcarea mecanică cu un LVAD modifică proprietățile structurale și funcționale ale inimii în deficiență (vezi capitolul 8).88-91 Îmbunătățirile în structură, moartea și supraviețuirea celulară programată, expresia genelor și proteinelor și funcția cardiomiocitelor stau la baza modificărilor miocardice observate în timpul suportului LVAD.

Morfologie

Descărcarea mecanică are ca rezultat o scădere cu 20% până la 30% a volumului miocitelor, a lungimii celulei, a lățimii celulei și a raportului dintre lungimea și grosimea celulei, dar grosimea celulei nu se modifică.92 În plus, descărcarea mecanică scade dimensiunea nucleară și conținutul de ADN, ceea ce sugerează o inversare a hipertrofiei nucleare și a poliploidizării. matricea extracelulară a miocardului. În timp ce rezultatele studiilor timpurii au sugerat că o ușoară creștere a fibrozei miocardice însoțește descărcarea mecanică94,95, studii mai recente au arătat că tratamentul cu LVAD reduce fibroza și conținutul de colagen I și III.90-97 Astfel, MCS inversează unele dintre constatările histopatologice la pacienții cu cardiomiopatie în stadiu terminal.

Moartea celulară programată și supraviețuirea celulară (vezi capitolul 6)

Cardiomiopatia în stadiu terminal este asociată cu o creștere a ratei morții celulare programate (apoptoză).98 Se crede că această pierdere de miocite contribuie la disfuncția miocardică. Descărcarea mecanică poate îmbunătăți funcția cardiacă, așa cum tocmai am menționat și poate, de asemenea, să scadă apoptoza. Comparația probelor miocardice obținute înainte și după tratamentul LVAD a relevat o inversare a transcripției scăzute a proteinelor antiapoptotice Bcl-x(L) și FasExo-0Del.99 Această modificare a fost însoțită de o atenuare a fragmentării ADN-ului. În plus, Uray și asociații100 au descoperit că transcripția receptorului 2 al factorului de creștere epidermică uman (Her2/neu), o tirozin kinază

antiapoptotică, crește odată cu tratamentul LVAD. Aceste descoperiri sugerează că descărcarea mecanică activează căile antiapoptotice. În schimb, alți cercetători, folosind imunohistochimia, au descoperit că nivelurile de Bcl-2 și de antigenul nuclear al celulei proliferatoare-marker-reparare-proteine sunt crescute în momentul inserării dispozitivului și sunt scăzute la majoritatea pacienților cu descărcare mecanică. activarea proteinei kinazei B) și hiperplazia cardiomiocitelor contrabalansează pierderea miocitelor indusă de apoptoză și necroză și pot contribui la îmbunătățirea funcției cardiace în timpul descărcării mecanice.

Inversarea expresiei disfuncționale a genelor și proteinelor (vezi capitolul 8)

Interesul s-a concentrat asupra mediatorilor și mecanismelor disfuncției contractile și inversarea acestora cu descărcarea mecanică. Rezultatele unui studiu care a inclus 47 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clasa III sau IV NYHA au sugerat că un regim de 3 luni de receptor al factorului de necroză tumorală solubilă (TNF) (etanercept) îmbunătățește structura și funcția ventriculului stâng.104 Mai multe studii multicentrice au examinat rolul antagonismului TNF-a la pacienții cu cardiomiopatie terminală. În două studii - Research into Etanercept Cytokine Antagonism in Ventricular Dysfunction (RENAISSANCE) și Randomized Etanercept North American Strategy to Study Antagonism of Cytokines (RECOVER) - utilizarea a trei doze de etanercept, o proteină de fuziune îndreptată împotriva TNF-a, a fost evaluată la 2048 de pacienți cu insuficiență cardiacă. Studiile au fost oprite devreme, deoarece nu s-a observat niciun beneficiu cu nicio doză de etanercept.105 În plus, un studiu mai mic pe 150 de pacienți cu insuficiență cardiacă moderată nu a demonstrat o îmbunătățire clinică la pacienții tratați cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric care se leagă de TNF-a, în ciuda unei scăderi a citokinelor inflamatorii și a acestor proteine interactive C100 importante. trei studii au fost că cea mai mică doză de terapie anti-TNF-a părea a fi sigură; cu toate acestea, doza optimă pentru beneficiul potențial la pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie încă stabilită.105 În mod interesant, două studii au arătat că nivelurile miocardice crescute ale expresiei genei și proteinei TNF-a, observate

la implantarea dispozitivului, scăderea odată cu descărcarea mecanică.13-91 Aceste constatări sugerează că îmbunătățirea funcției cardiace asociată cu LVAD este asociată cu un conținut scăzut de TNF-a miocardic.

Pe lângă citokine, alte câteva gene și proteine sunt modificate prin descărcarea mecanică. De exemplu, descărcarea inimii normale de șobolan transplantată heterotopic induce reactivarea genelor fetale, așa cum se observă în hipertrofia indusă de presiune.107 Inducerea programului de gene fetale poate fi un răspuns adaptativ în favoarea unui metabolism care economisește energie. Alți cercetători au arătat că expresia distrofinei, conținutul de proteină P-tubulină și nivelurile de metalotioneină proteică indusă de stres devin normale sau aproape normale cu suportul LVAD.108-110 Aceste modificări ale genelor și proteinelor metabolismului energetic, citoscheletului și cardioprotecției pot contribui la îmbunătățirea funcției cardiace legate de LVAD.

Funcția cardiomiocitelor îmbunătățită

În studiile asupra cardiomiocitelor umane izolate, suportul LVAD a crescut magnitudinea contracției, a scurtat timpul de contracție maximă și a redus timpul la 50% relaxare.111 În plus, răspunsurile la stimularea P-adrenergică au fost mai mari în miocitele izolate după suportul LVAD. În acest context, Ogletree-Hughes și colegii112 au descoperit că descărcarea mecanică inversează reglarea în jos a receptorilor P-adrenergici și îmbunătățește răspunsul cardiac la stimularea inotropă. Descoperiri similare au fost raportate de Heerdt și colegii de muncă113, care au măsurat relația izometrică forță-frecvență în trabeculele ventriculare stângi izolate de la inimile care suferă de defecțiune, cu și fără suport LVAD. Acești anchetatori au verificat că descărcarea mecanică îmbunătățește forța contractilă. Analiza Northern blot (ARN mesager) a arătat o reglare în sus a adenozin trifosfatazei de calciu (SERCA) subtip 2a, a receptorului de rianodină și a schimbătorului sarcolemal de sodiu-calciu, în timp ce analiza Western blot (proteina) a arătat doar conținut crescut de proteine subtip 2a SERCA; în concordanță cu nivelurile crescute de SERCA subtip 2a a fost creșterea absorbției de calciu de către reticulul sarcoplasmatic în inimile tratate cu LVAD.113 În modelul heterotopic de transplant de inimă de șoarece abdominal abdominal, Ritter și asociații114 au arătat că 5 zile de descărcare crește scurtarea fracțională a miocitelor și tranzitoriul homeostaziei calciului. Dintre cei patru parametri (morfologia, moartea celulară programată, expresia disfuncțională a genelor și proteinelor și homeostazia calciului), homeostazia calciului arată în mod constant cea mai mare schimbare ca răspuns la descărcarea mecanică. Recuperarea funcției ventriculare stângi în timpul descărcării mecanice a fost raportată de cel puțin trei grupuri, inclusiv unul la Texas Heart Institute.85-80-89-9O-115 Cu toate acestea, aceste rapoarte sunt anecdotice. Deși există dovezi pentru îmbunătățirea funcției inimii și organelor în deficiență, mecanismele care stau la baza acestor fenomene fac obiectul unei investigații intense.

Descărcarea ventriculară stângă deseori completă oferită de LVAD permite noi perspective asupra biologiei moleculare și celulare a inimii care eșuează și a răspunsului său la forțele hemodinamice. Se speră că aceste descoperiri vor duce la strategii optime de descărcare care pot îmbunătăți funcția miocardică și la multe alte terapii medicale sau bazate pe gene care pot ajuta inima în deficiență.

PROBLEME DE ECONOMIE ȘI DE CALITATE A VIȚII

Din punct de vedere istoric, scopul terapiei MCS a fost realizarea unei punți de succes către transplant. Cu toate acestea, din cauza conceptului de implantare a dispozitivelor de suport pentru utilizare permanentă, calitatea vieții și aspectele economice pe termen lung au devenit importante. Pentru a avea succes pentru utilizare permanentă, un dispozitiv MCS trebuie să reducă mortalitatea, să îmbunătățească calitatea vieții pacientului și să aibă un efect economic favorabil. Rezultatele studiului REMATCH, conceput pentru a evalua aceste probleme la pacienții cu LVAD HeartMate XVE, indică faptul că utilizarea LVAD ca terapie de destinație poate fi o alternativă rezonabilă la managementul medical continuu la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară medical. Studiile mai mici au oferit, de asemenea, informații valoroase. În studiul realizat de Grady și colegii, 116 beneficiari ai HeartMate XVE

care au completat un chestionar la 1 până la 2 săptămâni după implantarea LVAD au raportat o calitate semnificativ mai bună a vieții, mai multă satisfacție cu sănătatea și funcționalitatea și semnificativ mai puțină suferință legată de simptome decât observaseră preoperator. Cu toate acestea, acești pacienți au avut, de asemenea, semnificativ mai multă dizabilitate de auto-îngrijire și nemulțumire cu statutul lor socioeconomic. După implantarea LVAD, capacitatea de efort se îmbunătățește lent, dar substanțial, iar unii pacienți sunt capabili să se întoarcă la locul de muncă.3 Moskowitz și asociații117 au descoperit că pacienții supuși trecerii la transplant au avut o calitate a vieții substanțial îmbunătățită după implantarea LVAD, deși nu a fost la fel de bună ca ceea ce s-au bucurat după transplant.

Potrivit Dew și colegii de muncă118, calitatea vieții se îmbunătățește (la fel ca la un pacient cu transplant) dacă primitorul LVAD este externat acasă. Costul poate fi, de asemenea, redus substanțial prin managementul ambulatoriu. În investigațiile efectuate de Morales și asociații119, care au studiat 44 de pacienți HeartMate XVE, managementul ambulatoriu a produs un beneficiu substanțial din punct de vedere al costurilor; 30% dintre pacienți s-au putut întoarce la muncă sau la școală. Capacitatea unui pacient de a relua activitatea productiva confera societatii un beneficiu financiar greu de masurat. Deoarece un procent din ce în ce mai mare din populație este afectat de insuficiență cardiacă severă, acest factor devine din ce în ce mai important în determinarea aspectelor economice ale utilizării LVAD pe termen lung.

DIRECȚII VITORIALE

Pompele de sânge de mâine vor fi dispozitive mici, total implantabile, care sunt mai eficiente, biocompatibile și mai fiabile decât modelele de astăzi. Scopul este de a produce un dispozitiv durabil care nu necesită elemente percutanate și care poate fi implantat cu pierderi minime de sânge. Deși încă în stadii experimentale, următoarele sisteme prezintă un potențial considerabil.

Jarvik 2000

Jarvik 2000 este un LVAD în miniatură (90 g), cu flux continuu, care are o singură parte mobilă: rotorul (Figura 56-14). Ca și alte pompe cu flux continuu, are suprafețe minuscule de contact cu sângele și nu necesită nici supape, nici o cameră de conformare. Dispozitivul este suficient de mic pentru a se potrivi unor copii și adulți mici. De asemenea, poate fi implantat printr-o toracotomie laterală, fără bypass cardiopulmonar.120 Această abordare oferă avantajele teoretice ale unei sângerări mai reduse și ale unui risc operator mai mic, care sunt deosebit de benefice pentru pacienții care au suferit sternotomii anterioare. Dispozitivul este poziționat în interiorul apexului ventricular stâng, cu grefa de ieșire atașată de aorta toracică descendentă sau ascendentă. Puterea este furnizată printr-o linie de transmisie mică care iese din peretele abdominal. Odată activată, pompa deplasează până la 25 ml de sânge și produce debite maxime de peste 11 l/min. În studiile de laborator de la Texas Heart Institute, peste 25 de viței au fost susținuți de această pompă timp de până la 240 de zile.121 Începând cu august 2010, acest dispozitiv a fost implantat la 90 de

pacienți umani la Texas Heart Institute și la 422 de pacienți din întreaga lume. Primul pacient căruia i sa utilizat Jarvik 2000 de-a lungul vieții din Anglia a fost sprijinit în mod continuu

FIGURA 56-14 Dispozitiv de asistență pentru ventricul stâng J arvik 2000. (Drepturi de autor 2000, Texas Heart Institute, Houston, TX.)

FIGURA 56-15 Dispozitiv de asistență ventriculară M icroMed DeBakey. (Cu amabilitatea MicroMed Cardiovascular, Inc., Houston, TX.)

7 ani, 6 luni și 5 zile, înainte de a muri de insuficiență renală cu o inimă sănătoasă. Rezultatele generale sunt foarte bune; unele decese au fost cauzate de insuficiență multiplă de organe și insuficiență cardiacă dreaptă la pacienții foarte bolnavi aleși să fie supuși implantării. Studiile clinice sunt în curs de desfășurare, iar ratele de morbiditate și mortalitate perioperatorii sunt mai mici decât cele pentru multe alte LVAD. În plus, fiabilitatea dispozitivului este de neegalat: până acum, nu a existat nicio defecțiune a mecanismului pompei. Nivelul hemolizei este nesemnificativ din punct de vedere clinic, iar majoritatea pacienților își redobândesc funcția renală, hepatică și pulmonară normală după implantarea dispozitivului. Datorită acestui succes, Jarvik 2000 este probabil să joace un rol major într-o mare varietate de scenarii clinice.122

FIGURA 56-16 Dispozitiv de asistență pentru ventricul stâng HeartWare. (Cu amabilitatea HeartWare, Miramar, FL.)

MicroMed DeBakey VAD

MicroMed DeBakey VAD este rezultatul colaborării dintre DeBakey Heart Center, MicroMed Corporation și National Aeronautics and Space Administration (NASA). Acest dispozitiv cu flux axial, nepulsatil a fost proiectat de un inginer NASA care a primit un transplant de inimă de la Dr. DeBakey. MicroMed DeBakey VAD are 3 inci lungime și 1 inch în diametru și cântărește 53 g. Constă dintr-o canulă de intrare implantată în apexul ventricular stâng, o pompă cu rotor rotativ care conține un rulment și o canulă de ieșire anastomozată la aorta ascendentă (Figura 56-15). Debitul este monitorizat cu o sondă de debit. Rezultatele clinice inițiale par promițătoare, dar pot apărea regurgitare semnificativă dacă dispozitivul se

oprește. Riscul de tromboză și embolizare pare a fi ridicat dacă nu se obține o anticoagulare suficientă.116 La sfârșitul anului 2002, dispozitivul a fost implantat la 173 de pacienți din întreaga lume; 21 de pacienți au fost sprijiniți pentru mai mult de 6 luni și unul pentru mai mult de 441 de zile. Experiența generală este bună și se fac modificări de design pentru a reduce riscul de tromboză.123-127.

HeartMate III

HeartMate III (Thoratec Corporation) este evaluat la animale. Această pompă are un sistem transcutanat de transmisie a energiei care permite implantarea completă și un rotor suspendat magnetic care minimizează uzura și poate permite o longevitate fără egal.

MVAD de la HeartWare

VAD în miniatură (MVAD; HeartWare, Inc., Miramar, Florida) este o pompă mică cu rotor cu pale late și rotor suspendat magnetic care generează flux sanguin axial (Figura 56-16). Acest design oferă durabilitate și longevitate crescute.128 Conform rezultatelor inițiale ale testului clinic internațional HeartWare LVAS din Europa, 91% dintre pacienți au supraviețuit la 180 de zile după implantare.129 În Statele Unite este în curs de desfășurare un studiu de legătură către transplant.

FIGURA 56-17 Inimă artificială totală AbioCor. (Cu amabilitatea Abiomed, Danvers, MA.)

Abiomed Total Artificial Heart

Într-un studiu sponsorizat de NHLBI, Texas Heart Institute și Abiomed Corporation au testat în comun AbioCor TAH în speranța că poate fi folosit în cele din urmă ca un substitut cardiac pe termen lung, un tratament pentru insuficiența cardiacă acută și o punte către transplant. Această pompă biventriculară este implantată ortotopic și se bazează pe un sac membranar flexibil, acționat hidraulic (Figura 56-17). Pompa centrifugă este antrenată de un motor cu curent continuu fără perii care se rotește la 6000 până la 8000 rpm. Motorul este alimentat de o baterie internă, care este reîncărcată prin transmiterea transcutanată a energiei. Direcția fluxului hidraulic poate fi inversată cu ușurință cu o supapă rotativă. Deoarece supapele și pompele sunt fabricate din poliuretan, pompa este neobișnuit de silențioasă. AbioCor a fost implantat clinic pentru prima dată în 2001, la Universitatea din Kentucky, la un pacient a cărui speranță de viață era mai mică de 30 de zile. În septembrie 2006, FDA a aprobat o scutire de dispozitiv umanitar pentru TAH AbioCor, după ce a fost implantat la 14 pacienți. Acest studiu a arătat că dispozitivul este sigur și aduce beneficii pacienților cu insuficiență cardiacă severă pentru care moartea este iminentă. După utilizarea clinică inițială, cușca atrială a AbioCor TAH a fost reproiectată pentru a reduce

riscul de evenimente tromboembolice. Pentru a rafina și a îmbunătăți în continuare această tehnologie, Abiomed va efectua un studiu post-marketing pe alți 25 de pacienți.

CONCLUZIE

De la apariția MCS în anii 1960, s-au făcut pași mari în tehnologia dispozitivelor, selecția pacienților și managementul postoperator. MCS pe termen lung oferă perspective asupra proceselor biologice ale insuficienței cardiace congestive și efectele descărcării ventriculare. Noile aplicații, inclusiv trecerea la ameliorarea miocardică și înlocuirea permanentă a cardiace, devin realități clinice. În studiile clinice, implantarea LVAD a produs rate de supraviețuire la 1 an care rivalizează cu cele obținute cu transplantul cardiac. Rezultatele îmbunătățite ale pacientului cu dispozitive mai noi au încurajat trimiterea mai devreme a pacienților cu insuficiență cardiacă avansată pentru MCS. Deși sunt încă necesare îmbunătățiri în mai multe domenii, MCS restabilește un număr tot mai mare de pacienți cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal la o viață productivă și de înaltă calitate.

REFERINȚE

Ashton, RC, Jr., Goldstein, DJ, Rose, EA și colab. (1996). Durata suportului dispozitivului de asistență ventriculară stângă afectează supraviețuirea transplantului. J Heart Lung Transplant, 15, 1151-1157.

Frazier, OH, Macris, MP, Myers, TJ și colab. (1994). Supraviețuire îmbunătățită după puntea extinsă către transplantul cardiac. Ann Thorac Surg, 57, 1416-1422.

Nishimura, M., Radovancevic, B., Odegaard, P., et al. (1996). Capacitatea de efort se recuperează lent, dar complet la pacienții cu dispozitiv de asistență ventriculară stângă. ASAIO J, 42(5), M568-M570.

Frazier, OH, Rose, EA, McCarthy, P., și colab. (1995). Îmbunătățirea mortalității și reabilitarea candidaților la transplant tratați cu un sistem de asistență ventricular stâng implantabil pe termen lung. Ann Surg, 222, 327-336.

Delgado, R., III, Radovancevic, B., Massin, EK, et al. (1998). Modificări neurohormonale după implantarea unui sistem de asistență ventriculară stângă. ASAIO J, 44, 299-302.

DeRose, JJ, Jr., Umana, JP, Argenziano, M., et al. (1997). Dispozitivele implantabile de asistență ventriculară stângă oferă o punte excelentă în ambulatoriu către transplant și recuperare. J Am Coll Cardiol, 30, 1773-1777.

Frazier, OH și Myers, TJ (1999). Sistemul de asistență al ventriculului stâng ca punte către recuperarea miocardică. Ann Thorac Surg, 68, 734-741.

Hetzer, R., Muller, J., Weng, Y., și colab. (1999). Recuperare cardiacă în cardiomiopatia dilatativă prin descărcare cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă. Ann Thorac Surg, 68, 742-749.

Loebe, M., Hennig, E., Muller, J., şi colab. (1997). Suport circulator mecanic pe termen lung ca punte către transplant, pentru recuperarea după cardiomiopatie și pentru înlocuirea permanentă. Eur J Cardiothorac Surg, 11 (Suppl), S18-S24.

Loebe, M., Muller, J., & Hetzer, R. (1999). Asistență ventriculară pentru recuperarea insuficienței cardiace. Curr Opin Cardiol, 14, 234-248.

Muller, J., Wallukat, G., Weng, YG, și colab. (1997). Suport mecanic temporar al inimii stângi: recuperarea funcției cardiace la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică în stadiu terminal. Herz, 22, 227-236.

Oz, MC, Argenziano, M., Catanese, KA, et al. (1997). Experiență de legătură cu dispozitivele de asistență ventriculară stângă implantabile pe termen lung: sunt acestea o alternativă la transplant? Tiraj, 95, 1844-1852.

Torre-Amione, G., Stetson, SJ, Youker, KA și colab. (1999). Scăderea expresiei factorului de necroză tumorală-a în miocardul uman eșuat după suport circulator mecanic: un mecanism potențial pentru recuperarea cardiacă. Tiraj, 100, 1189-1193.

Westaby, S., Jin, XY, Katsumata, T., și colab. (1997). Suport mecanic în cardiomiopatia dilatativă: semne de recuperare precoce a ventriculului stâng. Ann Thorac Surg, 64, 1303-1308.

Funk, D. (1991). Epidemiologia bolii cardiace în stadiu terminal. În JR Hogness, & M. VanAntwerp (Eds.), Inima artificială: prototipuri, politici și pacienți. Washington, DC: National Academy Press, pp. 251-261.

Gibbon, JH, Jr. (1954). Aplicarea unui aparat mecanic cardiac și pulmonar la chirurgia cardiacă. Minn Med, 37, 171-185.

Spencer, FC, Eiseman, B., Trinkle, JK și colab. (1965). Circulație asistată pentru insuficiență cardiacă în urma intervenției chirurgicale intracardiace cu bypass cardiopulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg, 49, 56-73.

DeBakey, ME, Liotta, D. și Hall, CW (1966). Bypass inimii stângi folosind o pompă de sânge implantabilă. În Comitetul pentru Traumă, Divizia de Științe Medicale, Academia Națională de Științe, Consiliul Național de Cercetare (Ed.). Dispozitive mecanice pentru asistarea inimii/proceduri defectuoase ale unei conferințe sponsorizate de Comitetul pentru Traumă, Divizia de Științe Medicale, Academia Națională de Științe, Consiliul Național de Cercetare, 9 și 10 septembrie 1964 (Publicația NAS-NRC nr. 1283) Washington, DC: Academia Națională de Științe – Consiliul Național de Cercetare.

DeBakey, ME (1971). Pompă de bypass ventricular stâng pentru asistență cardiacă: experiență clinică. Am J Cardiol, 27, 3-11.

Moulopoulos, SD, Topaz, SR și Kolff, WJ (1962). Asistență extracorporală a circulației și pomparea balonului intraaortic. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 8, 85-89.

Kantrowitz, A., Tjonneland, S., Freed, PS și colab. (1968). Experiență clinică inițială cu pomparea cu balon intraaortic în șoc cardiogen. JAMA, 203, 113-118.

Cooley, DA, Liotta, D., Hallman, GL, et al. (1969). Proteză cardiacă ortotopică pentru înlocuirea cardiacă în două etape. Am J Cardiol, 24, 723-730.

DeVries, WC (1988). Inima artificială permanentă: patru rapoarte de caz. JAMA, 259, 849-859.

Johnson, KE, Liska, MB, Joyce, LD, și colab. (1992). Raport de registru. Utilizarea inimilor artificiale totale: rezumatul experienței mondiale, 1969-1991. ASAIO J, 38(3), M486-M492.

Norman, JC, Brook, MI, Cooley, DA, et al. (1978). Susținerea totală a circulației unui pacient cu sindrom de piatră-cord post-cardiotomie de către o inimă artificială parțială (ALVAD) timp de 5 zile, urmată de transplant de inimă și rinichi. Lancet, 1(8074), 1125-1127.

Campbell, CD, Tolitano, DJ, Weber, KT și colab. (1988). Suport mecanic pentru insuficienta cardiaca post-cardiotomie. J Card Surg, 3, 181-191.

Pae, WE, Jr., Miller, CA și Pierce, WS (1989). Registrul combinat pentru utilizarea clinică a pompelor mecanice de asistență ventriculară și a inimii artificiale totale: al treilea raport oficial - 1988. J Heart Transplant, 8, 277-280.

Parmley, W. (1983). Insuficiență cardiacă. În MR Rosen, & BF Hoffman (Eds.), Terapia cardiacă Boston: Martinus Nijhoff, pp. 21-44.

Shoemaker, WC, Bland, RD și Appel, PL (1985). Terapia pacienților postoperatori în stare critică bazată pe predicția rezultatului și studiile clinice prospective. Surg Clin North Am, 65, 811-833.

Votapka, TV și Pennington, DG (1994). Dispozitive de asistență circulatorie în insuficiența cardiacă congestivă. Cardiol Clin, 12, 143-154.

Page, DL, Caulfield, JB, Kastor, JA, et al. (1971). Modificări miocardice asociate cu șoc cardiogen. N Engl J Med, 285, 133-137.

Igo, SR, Hibbs, CW, Trono, R., și colab. (1978). Pomparea cu balon intra-aortic: teorie și practică: experiență cu 325 de pacienți. Artif Organs, 2, 249-256.

Alcan, KE, Stertzer, SH, Wallsh, E., și colab. (1984). Starea actuală a contrapulsării balonului intra-aortic în cardiologia de îngrijiri critice. Crit Care Med, 12, 489-495.

Alderman, JD, Gabliani, GI, McCabe, CH, et al. (1987). Incidența și managementul ischemiei membrelor cu catetere percutanate cu balon intraaortic ghidate de sârmă. J Am Coll Cardiol, 9, 524-530.

Chen, JM, Spanier, TB, Gonzalez, JJ, et al. (1999). Supraviețuire îmbunătățită la pacienții cu miocardită acută folosind asistență ventriculară mecanică pulsatilă externă. J Heart Lung Transplant, 18, 351-357.

Shook, BJ (1993). Sistemul de suport biventricular Abiomed BVS 5000: descrierea sistemului și rezumatul clinic. Card Surg State Art Rev, 7, 309-316.

Ciardullo, RC, Schaff, HV, Flaherty, JT, et al. (1978). Comparație a fluxului sanguin miocardic regional și a metabolismului distal de o stenoză coronariană critică în inima fibrilantă în perioadele alternative de perfuzie pulsatilă și nepulsatilă. J Thorac Cardiovasc Surg, 75, 193-205.

Gaer, JA, Shaw, AD, Wild, R., et al. (1994). Efectul bypass-ului cardiopulmonar asupra perfuziei și funcției gastrointestinale. Ann Thorac Surg, 57, 371-375.

Jett, GK (1996). ABIOMED BVS 5000: experiență și avantaje potențiale. Ann Thorac Surg, 61, 301-304.

Minami, K., el-Banayosy, A., Posival, H., et al. (1992). Îmbunătățirea ratei de supraviețuire la pacienții cu șoc cardiogen prin utilizarea dispozitivului de asistență ventriculară nepulsatil și pulsatil. Int JArtif Organs, 15, 715-721.

Minami, K., Korner, MM, Vyska, K., și colab. (1990). Efectele perfuziei pulsatile asupra nivelurilor plasmatice de catecolamine și hemodinamicii în timpul și după operațiile cardiace cu bypass cardiopulmonar. J Thorac Cardiovasc Surg, 99, 82-91.

Taylor, KM, Bain, WH, Davidson, KG și colab. (1982). Studiu clinic comparativ al perfuziei pulsatile și non-pulsatile la 350 de pacienți consecutivi. Thorax, 37, 324-330.

Dixon, CM, & Magovern, GJ (1982). Evaluarea Biopompei pentru suport cardiac pe termen lung fără heparinizare. J Extracorp Technol, 14, 331.

De Robertis, F., Rogers, P., Amrani, M., et al. (2008). Punct de decizie cu ajutorul dispozitivului de asistență ventriculară pe termen scurt Levitronix CentriMag. J Heart Lung Transplant, 27, 474-478.

Dixon, SR, Henriques, JP, Mauri, L., et al. (2009). Un studiu prospectiv de fezabilitate care investighează utilizarea sistemului Impella 2.5 la pacienții supuși unei intervenții coronariene percutanate cu risc ridicat (procesul PROTECT I): experiență inițială în SUA. JACC Cardiovasc Interv, 2, 91-96.

Bank, AJ, Mir, SH, Nguyen, DQ și colab. (2000). Efectele dispozitivelor de asistență ventriculară stângă asupra rezultatelor la pacienții supuși unui transplant de inimă. Ann Thorac Surg, 69, 1369-1374.

Frazier, OH, Benedict, CR, Radovancevic, B., et al. (1996). Îmbunătățirea funcției ventriculare stângi după descărcarea cronică a ventriculului stâng. Ann Thorac Surg, 62, 675-681.

Miller, LW, Pagani, FD, Russell, SD și colab. (2007). Utilizarea unui dispozitiv cu flux continuu la pacienții care așteaptă transplantul cardiac. N Engl J Med, 357, 885-896.

Farrar, DJ, Hill, JD, Gray, LA, Jr. și colab. (1988). Ventriculii protetici heterotopici ca punte către transplantul cardiac: un studiu multicentric pe 29 de pacienți. N Engl J Med, 318, 333-340.

Pae, WE, Jr., Rosenberg, G., Donachy, JH, et al. (1980). Asistență circulatorie mecanică pentru șoc cardiogen postoperator: o experiență de trei ani. Trans Am Soc Artif Intern Organs, 26, 256-261.

Farrar, DJ și Litwak, P. (1991). 100 de supraviețuitori VAD. Bătăile inimii lui Thoratec, 5, 1.

Pennington, DG, McBride, LR, Swartz, MT, și colab. (1989). Utilizarea dispozitivului de asistență ventriculară Pierce-Donachy la pacienții cu șoc cardiogen după operații cardiace. Ann Thorac Surg, 47, 130-135.

Arabia, FA, Smith, RG, Rose, DS, et al. (1996). Ratele de succes ale dispozitivelor de asistență circulatorie pe termen lung utilizate în prezent pentru transplantul de punte către inimă. ASAIO J, 42(5), M542-M546.

Farrar, DJ și Hill, JD (1993). Suport univentricular și biventricular Thoratec VAD ca punte către transplant. Ann Thorac Surg, 55, 276-282.

Olsen, DB (1992). Organe artificiale ale viitorului. ASAIO J, 38(3), M134-M138.

Arabia, FA, Copeland, JG, Smith, RG, et al. (1998). Infecții cu inima artificială totală CardioWest. ASAIO J, 44(5), M336-M339.

Arabia, FA, Copeland, JG, Smith, RG, et al. (1999). Inima artificială totală CardioWest: un studiu retrospectiv controlat. Artif Organs, 23, 204-207.

Copeland, JG, Levinson, MM, Smith, R., și colab. (1986). Inima artificială totală ca punte către transplant: un raport de două cazuri. JAMA, 256, 2991-2995.

Copeland, JG, Smith, RG, Arabia, FA, et al. (2004). Înlocuirea cardiacă cu o inimă artificială totală ca punte către transplant. N Engl J Med, 351, 859-867.

Slepian, MJ, Smith, RG și Copeland, JG (2006). Inima artificială totală SynCardia CardioWest™. În KL Baughman și WA Baumgartner (eds.). Tratamentul bolilor cardiace avansate. New York: Taylor & Francis, pp. 473-490.

Shinn, JA și Oyer, PE (1993). Sistemul de asistență ventriculară Novacor. În SJ Qual (Ed.), Asistență mecanică cardiacă dincolo de pomparea cu balon. St. Louis: Mosby, p. 99.

McCarthy, PM, Portner, PM, Tobler, HG și colab. (1991). Experiența clinică cu sistemul de asistență ventriculară Novacor: punte către transplant și trecerea la aplicarea permanentă. J Thorac Cardiovasc Surg, 102, 578-586.

Portner, PM, Oyer, PE, Pennington, DG și colab. (1989). Sistem electric implantabil de asistență ventriculară stângă: punte către transplant și viitor. Ann Thorac Surg, 47, 142-150.

Robbins, RC, Kown, MH, Portner, PM și colab. (2001). Sistemul de asistență ventricular stâng novacor total implantabil. Ann Thorac Surg, 71(3 Suppl), S162-S165.

Rogers, JG, Butler, J., Lansman, SL, et al. (2007). Suport circulator mecanic cronic pentru pacienții cu insuficiență cardiacă dependenți de inotropi care nu sunt candidați la transplant: rezultatele studiului INTrEPID. J Am Coll Cardiol, 50, 741-747.

Rose, EA, Levin, HR, Oz, MC și colab. (1994). Suport circulator artificial cu suprafețe interioare texturate: o abordare contraintuitivă pentru reducerea la minimum a tromboembolismului. Tiraj, 90(5 Pt 2), II87-II91.

Frazier, OH, Duncan, JM, Radovancevic, B., et al. (1992). O punte de succes către transplantul de inimă cu un nou dispozitiv de asistență ventriculară stângă. J Heart Lung Transplant, 11(3 Pt 1), 530-537.

Frazier, OH, Rose, EA, Macmanus, Q., și colab. (1992). Evaluare clinică multicentrică a dispozitivului de asistență pentru ventricul stâng HeartMate 1000 IP. Ann Thorac Surg, 53, 1080-1090.

Frazier, OH, Rose, EA, Oz, MC, et al. (2001). Evaluarea clinică multicentrică a sistemului de asistență electrică ventriculară stângă cu ventilație HeartMate la pacienții care așteaptă transplantul de inimă. J Thorac Cardiovasc Surg, 122, 1186-1195.

Rose, EA, Gelijns, AC, Moskowitz, AJ și colab. (2001). Asistență mecanică pe termen lung a ventriculului stâng pentru insuficiența cardiacă în stadiu terminal. N Engl J Med, 345, 1435-1443.

Griffith, BP, Kormos, RL, Borovetz, HS și colab. (2001). Sistemul de asistență pentru ventricul stâng HeartMate II: de la concept până la prima utilizare clinică. Ann Thorac Surg, 71(3 Suppl), S116-S120.

Slaughter, MS, Tsui, SS, El-Banayosy, A., și colab. (2007). Rezultatele unui studiu clinic multicentric cu dispozitivul de asistență ventricular implantabil Thoratec. J Thorac Cardiovasc Surg, 133, 1573-1580.

72a. Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente. Thoratec HeartMate II LVAS: P060040/S005. 22 februarie 2010. Disponibil la: http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedical-Procedures/DeviceApprovalsandClearances/Recently-ApprovedDevices/ucm201473. htm. Accesat 20 iulie 2010.

72b. Slaughter, MS, Rogers, JG, Milano, CA, și colab. (2009). Insuficiență cardiacă avansată tratată cu dispozitiv de asistență ventriculară stângă cu flux continuu. N Engl J Med, 361, 22412251.

Mehta, SM, Aufiero, TX, Pae, WE, Jr., et al. (1995). Registrul combinat pentru utilizarea clinică a pompelor mecanice de asistență ventriculară și a inimii artificiale totale în legătură cu transplantul de inimă: al șaselea raport oficial-1994. J Heart Lung Transplant, 14, 585-593.

Quaini, E., Pavie, A., Chieco, S., et al. (1997). Registrul european Concerted Action „Heart" privind aplicarea clinică a sistemelor mecanice de suport circulator: punte către transplant. Comitetul științific al registrului. Eur J Cardiothorac Surg, 11, 182-188.

Livingston, ER, Fisher, CA, Bibidakis, EJ, et al. (1996). Activarea crescută a sistemelor de coagulare și fibrinolitic duce la complicații hemoragice în timpul implantării de asistare a ventriculului stâng. Circulation, 94(9 Suppl), II-227-II-234.

Wegner, JA, DiNardo, JA, Arabia, FA, et al. (2000). Pierderea de sânge și cerințele de transfuzie la pacienții implantați cu un dispozitiv mecanic de suport circulator supuși transplantului cardiac. J Heart Lung Transplant, 19, 504-506.

Holman, WL, Murrah, CP, Ferguson, ER și colab. (1996). Infecții în timpul suportului circulator extins: Universitatea din Alabama la Birmingham experiență 1989 până în 1994. Ann Thorac Surg, 61, 366-371.

Johnson, KE, Prieto, M., Joyce, LD, et al. (1992). Rezumatul utilizării clinice a inimii artificiale totale Symbion: un raport de registru. J Heart Lung Transplant, 11(1 Pt 1), 103-116.

Moroney, DA și Vaca, KJ (1995). Complicații infecțioase asociate cu dispozitivele de asistență ventriculară. Am J Crit Care, 4, 204-209.

Herrmann, M., Weyand, M., Greshake, B., şi colab. (1997). Infecția cu dispozitivul de asistență ventriculară stângă este asociată cu o mortalitate crescută, dar nu este o contraindicație pentru transplant. Circulation, 95, 814-817.

McBride, LR, Swartz, MT, Reedy, JE, et al. (1991). Infecții legate de dispozitiv la pacienții suportați cu dispozitive mecanice de suport circulator mai mult de 30 de zile. ASAIO Trans, 37(3), M258-M259.

McCarthy, PM, Schmitt, SK, Vargo, RL și colab. (1996). Infecții LVAD implantabile: implicații pentru utilizarea permanentă a dispozitivului. Ann Thorac Surg, 61, 359-365.

Springer, WE, Wasler, A., Radovancevic, B., et al. (1996). Analiza retrospectivă a infecției la pacienții supuși suportului cu sisteme de asistență ventriculară stângă. ASAIO J, 42(5), M763-M765.

Lietz, K., Long, JW, Kfoury, AG, și colab. (2007). Rezultatele implantării dispozitivului de asistare a ventriculului stâng ca terapie de destinație în era post-REMATCH: implicații pentru selecția pacienților. Circulation, 116, 497-505.

Birks, EJ, Tansley, PD, Hardy, J., și colab. (2006). Dispozitiv de asistare a ventriculului stâng și terapie medicamentoasă pentru inversarea insuficienței cardiace. N Engl J Med, 355, 1873-1884.

Frazier, OH, Gemmato, C., Myers, TJ, și colab. (2007). Experiență clinică inițială cu dispozitivul de asistență pentru ventricul stâng cu flux axial HeartMate II. Tex Heart Inst J, 34, 275-281.

Pennington, DG, McBride, LR, Peigh, PS și colab. (1994). Opt ani de experiență cu trecerea la transplantul cardiac. J Thorac Cardiovasc Surg, 107, 472-480.

Dasse, KA, Frazier, OH, Lesniak, JM, et al. (1992). Răspunsuri clinice la asistența ventriculară versus transplant într-o serie de poduri către pacienții cu transplant. ASAIO J, 38(3), M622-M626.

Mancini, DM, Beniaminovitz, A., Levin, H., și colab. (1998). Incidența scăzută a recuperării miocardice după implantarea dispozitivului de asistare a ventriculului stâng la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 98, 2383-2389.

Muller, J., Wallukat, G., Weng, YG, și colab. (1997). Înțărcarea de la suport cardiac mecanic la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă idiopatică. Circulation, 96, 542-549.

Razeghi, P., Mukhopadhyay, M., Myers, TJ, et al. (2001). Expresia factorului de necroză a tumorii miocardice-a nu se corelează cu indicii clinici ai insuficienței cardiace la pacienții cu suport de dispozitiv de asistență ventriculară stângă. Ann Thorac Surg, 72, 2044-2050.

Zafeiridis, A., Jeevanandam, V., Houser, SR, et al. (1998). Regresia hipertrofiei celulare după suportul dispozitivului de asistență ventriculară stângă. Circulation, 98, 656-662.

Rivello, HG, Meckert, PC, Vigliano, C., et al. (2001). Dimensiunea nucleară a miocitelor cardiace și starea de ploidie scad după suport mecanic. Cardiovasc Pathol, 10(2), 53-57.

McCarthy, PM, Nakatani, S., Vargo, R., et al. (1995). Modificări histologice structurale și ventriculare stângi după inserția LVAD implantabilă. Ann Thorac Surg, 59, 609-613.

Scheinin, SA, Capek, P., Radovancevic, B., et al. (1992). Efectul suportului prelungit al ventriculului stâng asupra histopatologiei miocardice la pacienții cu cardiomiopatie în stadiu terminal. ASAIO J, 38(3), M271-M274.

Bruckner, BA, Stetson, SJ, Farmer, JA, et al. (2000). Implicațiile pentru recuperarea cardiacă a dispozitivului de asistență ventriculară stângă sprijină conținutul de colagen miocardic. Am J Surg, 180, 498-501.

Bruckner, BA, Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., et al. (2001). Regresia fibrozei și hipertrofiei în miocardul defectuos după suport circulator mecanic. J Heart Lung Transplant, 20, 457-464.

Narula, J., Pandey, P., Arbustini, E., et al. (1999). Apoptoza în insuficiența cardiacă: eliberarea citocromului c din mitocondrii și activarea caspazei-3 în cardiomiopatia umană. Proc Natl Acad Sci USA, 96, 8144-8149.

Bartling, B., Milting, H., Schumann, H., și colab. (1999). Expresia genei miocardice a regulatorilor apoptozei miocitelor și homeostaziei calciului miocitelor în timpul descărcării hemodinamice prin dispozitive de asistență ventriculară la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Circulație, 100(19 Suppl), II216-II223.

Uray, IP, Connelly, JH, Frazier, O., et al. (2001). Expresie alterată a receptorilor tirozin kinazei Her2/neu și GP130 după plasarea dispozitivului de asistență ventriculară stângă (LVAD) la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Heart Lung Transplant, 20, 210.

Francis, GS, Anwar, F., Bank, AJ, și colab. (1999). Apoptoza, Bcl-2 și antigenul nuclear celular în proliferare în inima umană în deficiență: observații făcute după implantarea dispozitivului de asistență ventriculară stângă. J Card Fail, 5, 308-315.

Beltrami, AP, Urbanek, K., Kajstura, J., et al. (2001). Dovezi că miocitele cardiace umane se divid după infarctul miocardic. N Engl J Med, 344, 1750-1757.

Depre, C. și Taegtmeyer, H. (2000). Aspecte metabolice ale supraviețuirii celulare programate și ale morții celulare în inimă. Cardiovasc Res, 45, 538-548.

Bozkurt, B., Torre-Amione, G., Warren, MS, et al. (2001). Rezultatele terapiei țintite cu factor de necroză antitumorală cu etanercept (ENBREL) la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Circulation, 103, 1044-1047.

Anker, SD și Coats, AJ (2002). Cum să RECUPEREȚI de la RENAȘTERE? Semnificația rezultatelor RECOVER, RENASANCE, RENEWAL și ATACH. Int J Cardiol, 86(2-3), 123-130.

Chung, ES, Packer, M., Lo, KH, et al. (2003). Studiu pilot randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu infliximab, un anticorp monoclonal himeric la factorul de necroză tumorală-a, la pacienții cu insuficiență cardiacă moderată până la severă: rezultatele studiului Terapia anti-TNF împotriva insuficienței cardiace congestive (ATTACH). Circulation, 107, 31333140.

Depre, C., Shipley, GL, Chen, W., și colab. (1998). Inima descărcată in vivo reproduce expresia genei fetale a hipertrofiei cardiace. Nat Med, 4, 1269-1275.

Aquila-Pastir, LA, McCarthy, PM, Smedira, NG, et al. (2001). Descărcarea mecanică scade expresia beta-tubulinei în inima umană defectuoasă. J Heart Lung Transplant, 20, 211.

Baba, HA, Grabellus, F., August, C., et al. (2000). Inversarea expresiei metalotioneinei este diferită în întregul miocard uman după suport mecanic prelungit ventricular stâng. J Heart Lung Transplant, 19, 668-674.

Stetson, SJ, Perez-Verdia, A., Vatta, M., et al. (2001). Structura miocardică îmbunătățită în urma suportului LVAD: efectul descarcării asupra expresiei distrofinei. J Heart Lung Transplant, 20, 240.

Dipla, K., Mattiello, JA, Jeevandam, V., et al. (1998). Recuperarea miocitelor după suport circulator mecanic la oameni cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 97, 2316-2322.

Ogletree-Hughes, ML, Stull, LB, Sweet, WE și colab. (2001). Descărcarea mecanică restabilește reacția p-adrenergică și inversează reglarea scăderii receptorilor în inima umană defectuoasă. Circulation, 104, 881-886.

Heerdt, PM, Holmes, JW, Cai, B., et al. (2000). Descărcarea cronică de către dispozitivul de asistență ventriculară stângă inversează disfuncția contractilă și modifică expresia genelor în insuficiența cardiacă în stadiu terminal. Circulation, 102, 2713-2719.

Ritter, M., Su, Z., Xu, S., și colab. (2000). Descărcarea cardiacă modifică contractilitatea și homeostazia calciului în miocitele ventriculare. J Mol Cell Cardiol, 32, 577-584.

Khan, T., Okerberg, K., Hernandez, A., și colab. (2001). Evaluarea recuperării miocardice folosind ecocardiografie de stres cu dobutamina la pacienții cu LVAD. J Heart Lung Transplant, 20, 202-203.

Grady, KL, Meyer, P., Mattea, A., et al. (2001). Îmbunătățirea calității vieții - 2 săptămâni după implantarea dispozitivului de asistență ventriculară stângă. JHeartLung Transplant, 20, 657-669.

Moskowitz, AJ, Weinberg, AD, Oz, MC, et al. (1997). Calitatea vieții cu un dispozitiv de asistență ventricular stâng implantat. Ann Thorac Surg, 64, 1764-1769.

Dew, MA, Kormos, RL, Winowich, S., et al. (1999). Rezultatele calității vieții la pacienții cu sistemul de asistență al ventriculului stâng și la pacienții ambulatori. ASAIO J, 45, 218-225.

Morales, DL, Catanese, KA, Helman, DN, et al. (2000). Experiență de șase ani în îngrijirea a patruzeci și patru de pacienți cu un dispozitiv de asistență ventriculară stângă la domiciliu: sigur, economic, necesar. J Thorac Cardiovasc Surg, 119, 251-259.

Macris, MP, Parnis, SM, Frazier, OH, și colab. (1997). Dezvoltarea unui sistem de asistență ventricular implantabil. Ann Thorac Surg, 63, 367-370.

Parnis, SM, Conger, JL, Fuqua, JM, Jr., și colab. (1997). Progrese în dezvoltarea unui sistem de asistență ventriculară cu pompa de sânge cu flux axial alimentat transcutanat. ASAIO J, 43(5), M576-M580.

Westaby, S., Katsumata, T., Houel, R., et al. (1998). Inima Jarvik 2000: potențial pentru recuperarea miocitelor. Circulaţie, 98, 1568-1574.

DeBakey, ME (1999). Un dispozitiv implantabil miniatural de asistență ventriculară cu flux axial. Ann Thorac Surg, 68, 637-640.

Kawahito, K., Benkowski, R., Otsubo, S., et al. (1996). Evaluarea ex vivo a dispozitivului de asistență ventriculară cu flux axial NASA/DeBakey: rezultatele unui test de screening de 2 săptămâni. ASAIO J, 42(5), M754-M757.

Kawahito, K., Damm, G., Benkowski, R., et al. (1996). Evaluarea ex vivo de fază 1 a dispozitivului de asistență ventriculară cu flux axial DeBakey/NASA. Artif Organs, 20, 47-52.

Wieselthaler, GM, Schima, H., Hiesmayr, M., et al. (2000). Prima experiență clinică cu pompa DeBakey VAD cu flux axial continuu pentru puntea către transplant. Circulation, 101, 356-359.

Wieselthaler, GM, Schima, H., Lassnigg, A., et al. (1999). [Pompa de flux axial DeBakey VAD: prima experiență clinică cu o nouă generație de pompe de sânge implantabile, nepulsabile, pentru sprijin pe termen lung înainte de transplant]. Wien Klin Wochenschr, 111, 629-635.

Slaughter, MS, Sobieski, MA, II, Tamez, D., et al. (2009). Dispozitiv miniatural de asistență ventriculară cu flux axial HeartWare: proiectare și test inițial de fezabilitate. Tex Heart Inst J, 36, 12-16.

Datele prezentate la Cleveland Clinic 21st Century Treatment of Heart Failure: Synchronizing Surgical and Medical Therapies for Better Outcomes. 18 octombrie; Cleveland, Ohio. 2008.

CAPITOLUL 57

Exerciții în insuficiență cardiacă

William E. Kraus

Până la mijlocul anilor 1970, testele de efort nu au fost efectuate în mod obișnuit la pacienții cu insuficiență cardiacă din cauza preocupărilor legate de exacerbarea simptomelor, potențiale efecte dăunătoare asupra funcției ventriculare și posibilitatea aritmiilor cardiace severe și a stopării. Din motive similare, antrenamentul la pacienții cu insuficiență cardiacă a fost ocolit în mod activ. La sfârșitul anilor 1970, studiile au început să demonstreze că testele de efort și antrenamentul sunt sigure în această populație.1 În același timp, anchetatorii au remarcat o corelație slabă între funcția ventriculară de repaus și capacitatea de efort. Cu toate acestea, efectele antrenamentului fizic asupra simptomelor și rezultatelor la pacienții cu insuficiență cardiacă au rămas necunoscute de mulți ani.

Intoleranța la efort, care este definită ca capacitatea redusă de a efectua activități care implică mișcare dinamică din cauza simptomelor de dispnee sau oboseală, este cel mai

frecvent simptom clinic la pacienții cu insuficiență cardiacă. Originea intoleranței la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă este multifactorială. Numeroase investigații au identificat mecanisme potențiale pentru a explica sursa intoleranței la efort. În acest capitol, trecem în revistă mecanismele potențiale care stau la baza intoleranței la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă și discutăm complexitățile testării și antrenamentului la efort, cu accent pe studiile care au demonstrat eficacitatea antrenamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă. capacitatea este creșterea frecvenței cardiace asociată cu o creștere a volumului de muncă; creșterea diferenței de oxigen arteriovenos și a volumului sistologic (volumul diastolic al VS înmulțit cu fracția de ejecție) contribuie relativ puțin. Creșterile volumului vascular sunt realizate atât prin utilizarea mecanismului Frank-Starling pentru a crește volumul diastolic final al VS, cât și prin golirea VS mai completă pentru a reduce volumul sistolic final. Ventriculii au rezervă inotropă; atunci când aceasta este cuplată cu vasodilatația periferică în timpul efortului, există un grad mai mare de golire ventriculară. Vârsta, sexul, profilul genetic și nivelul de condiționare pot afecta una sau mai multe componente ale determinanților capacității maxime de efort5.

La pacienții cu insuficiență cardiacă, reducerea capacității funcționale de efort pare să rezulte dintr-o combinație complicată de deficiențe ale mecanismelor centrale și periferice, inclusiv tulburări ale debitului cardiac și fluxului sanguin către mușchiul scheletic, scăderea perfuziei la mușchiul scheletic activ ca urmare a scăderii densității capilare și anomalii intrinseci la pacienții cu insuficiență cardiacă scheletică, mușchi scheletici și repaus secundar. Funcția sistolică a VS, volumul vascular crește de obicei doar modest în timpul efortului, din cauza capacității tocite de a crește atât preîncărcarea VS, cât și fracția de ejecție.9

Capacitatea redusă de a crește volumul diastolic al VS este explicată de mecanismul Frank-Starling: faptul că VS deja dilatat funcționează aproape de volumul său maxim și, astfel, și-a epuizat cea mai mare parte din rezerva de preîncărcare. Eșecul de a crește golirea sistolică a VS și, prin urmare, de a crește fracția de ejecție a VS, rezultă dintr-o combinație de contractilitate intrinsecă afectată, reacție p-adrenergică redusă, rezistență vasculară sistemică crescută cauzată de activitatea crescută a sistemului simpatic și renină-angiotensină-aldosteron și un răspuns tocit la efortul arterial periferic unele periferice. vasoconstricția poate fi, de asemenea, asociată cu modificări ale pH-ului muscular și cu acumularea de metaboliți. La pacienții cu cardiomiopatie ischemică, volumul stroke poate scădea în timpul efortului dacă ischemia miocardică se dezvoltă ca urmare a

Circulația periferică

Utilizarea O2 (Qo2)

Circulația pulmonară

SV

Producția de CO2 (Qco2)

'HR

CO = SV X HR

Exerciții în insuficiență cardiacă

FIGURA 57-1 Celulele stem pluripotente din diferite surse pot fi extinse in vitro și diferențiate în celule progenitoare cardiace și tipuri de celule cardiace mature, permițând astfel terapia de înlocuire celulară sau ingineria tisulară. CPC, Celulă progenitoare cardiacă; ESC, celulă stem embrionară; celula iPS, celulă stem pluripotentă indusă; PSC, celulă stem partenogenetică; SGSC, celula stem spermatogonială. (De la Wollert, KC și Drexler, HC (2010). Terapia celulară pentru tratamentul bolii coronariene: o evaluare critică. Nat. Rev. Cardiol. 7, 204-215).

Vo2 = A(a - v)o2 X HR X LVEDV X EF

Puls O2 = Vo2/HR = A(a - v)o2 X LVEDV X EF

Surogat pentru factorii SV Central

Capacitatea de transport a oxigenului a sângelui și a factorilor periferici (mușchii scheletici).

FIGURA 57-2 Ecuația Fick pentru consumul de oxigen (V02). V02 = diferenta de oxigen arteriovenos * debit cardiac; debitul cardiac reprezintă frecvența cardiacă (HR) * volumul telediastolic al ventriculului stâng (LVEDV) * fracția de ejecție (FE). Relația poate fi transformată pentru a arăta că pulsul O2 (V02/HR) este un surogat pentru volumul vascular, dacă se presupune că diferența de oxigen arteriovenoasă este constantă (LVEDV * EF). Diferența de oxigen arteriovenos reprezintă capacitatea de transport a oxigenului a sângelui (de exemplu, hemoglobina, volumul globulelor roșii) și factorii musculari scheletici periferici.

cerere excesivă de oxigen miocardic. Insuficiența mitrală este adesea prezentă în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă și disfuncție sistolică, ca urmare a dilatării inelului mitral.11 O astfel de insuficiență mitrală legată de efort reduce volumul vascular cerebral, dar poate fi atenuată cu vasodilatatoare și diuretice.11 Astfel, la pacienții cu insuficiență cardiacă, debitul cardiac este mărit în primul rând de limitarea ritmului cardiac, nu prin creșterea volumului cardiac, nu prin creșterea volumului cardiac. anterior. În timp ce frecvența cardiacă maximă este de obicei redusă doar ușor la pacienții cu insuficiență cardiacă, tocirea rezervei de frecvență cardiacă (adică, gradul de creștere a frecvenței cardiace peste valorile de repaus) poate fi redusă substanțial prin terapiile standard curente pentru insuficiența cardiacă, cum ar fi blocantele p-adrenergice și stimularea cu două camere. Incompetența cronotropă care rezultă din astfel de efecte asupra testării acute de efort a fost explorată, dar nu se știe dacă influențează dobândirea unui răspuns la antrenament.

Periferic

Măsurile funcției hemodinamice centrale, cum ar fi presiunile de umplere (de exemplu, presiunea diastolică a VS), nu explică în mod substanțial intoleranța la efort experimentată de majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă. cum ar fi capilaritatea, tipul de fibre, capacitatea oxidativă și funcția canalului (vezi Duscha și asociații8 pentru revizuire; Figura 57-3, A). Mecanismele periferice explică intoleranța la efort în insuficiența cardiacă în mai multe moduri: (1) Corelația dintre capacitatea de efort și măsurarea funcției sistolice VS este slabă,3-13 și (2) îmbunătățirile hemodinamice centrale pot apărea imediat cu terapia farmacologică, dar nu se traduc în îmbunătățiri corespunzătoare ale capacității de efort, care sunt întârziate cu săptămâni sau luni, dacă acestea apar la toate acestea. blocul periferic în traducerea îmbunătățirilor acute ale debitului cardiac în absorbția și utilizarea crescută a oxigenului în mușchi. Poate că o îmbunătățire simptomatică a insuficienței cardiace are ca rezultat creșterea activității fizice și a exercițiilor fizice care duc la ameliorarea blocului periferic, iar îmbunătățirea translației creșterilor terapeutice ale debitului cardiac se traduc prin creșteri ale toleranței la efort (vezi Figura 57-3, B).

Fluxul de sânge

În general, pacienții cu insuficiență cardiacă au scăderea fluxului sanguin către periferie, deoarece debitul cardiac este scăzut. Cu toate acestea, până la 26% dintre pacienții cu insuficiență cardiacă au un flux sanguin periferic normal.16 Fluxul sanguin muscular crește

în mod normal în timpul efortului; la pacienții cu insuficiență cardiacă, acest lucru nu se întâmplă, în mare parte din cauza unei anomalii a vasodilatației periferice.17 La sfârșitul anilor 1960, capacitatea vasodilatatoare periferică s-a dovedit a fi afectată ca răspuns la o provocare ischemică (hiperemie post-ocluzie).18 Zelis și colegii18-20 au demonstrat că fluxul sanguin antebrațului a fost redus, iar la pacienții cu insuficiență cardiacă prezentă în timpul repausului și la efort a fost redus fluxul de sânge la antebraț, iar răspunsul la acest răspuns anormal la insuficiență cardiacă a fost redus la pacienții cu insuficiență cardiacă. o varietate de stimuli, inclusiv exerciții izotonice și izometrice, blocare adrenergică, ischemie și vasodilatație arterială directă.

Studii mai recente au demonstrat că la astfel de pacienți, rezistența vasculară a piciorului nu reușește să scadă în mod normal în timpul efortului21,22. Această afectare a capacității vasodilatatoare a fost atribuită stimulării simpatice excesive, care provoacă vasoconstricție, activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron plasmatic, niveluri excesive de endoteline, adăugării tuturor acestor combinații4, sau rigidității vasculare. peretele secundar creșterii conținutului de sodiu vascular poate afecta vasodilatația adecvată. Această constatare este susținută de

CH 57

Genetica ►

(genotipuri)

(Hemoddinamica centrala)

Creșterea impulsului neuroumoral (axa ACE, alți mediatori) [spillover norepinephrine [Ang II, alte citokine]

Scăderea perfuziei periferice
și nepotrivirea perfuziei
[Perfuzie periferică]

Creștere reactivă a densității capilare, NO [SkM capilar, NO activitate]

Disfuncție de cuplare EC
(canal de calciu?)
[SkM Ca2+ Metabolism]

Modificarea tipului de fibre
musculare scheletice
[tipul și metabolismul fibrei SkM]

Deantrenarea

[Vârf VO2]

Cheie:

Răspunsuri fiziopatologice

[Măsuri mecanice]

INSULT MIOCARDIC ȘI DISFUNCȚIE VS: CO T

FIGURA 57-3 Intoleranța la efort și antrenamentul în insuficiență cardiacă. A, Model de intoleranță la efort în insuficiența cardiacă. Disfuncția sistolică a ventriculului stâng (LV), indusă de injurie miocardică (de exemplu, infarct miocardic sau miocardită) și scăderea debitului cardiac, poate afecta toleranța la efort. Răspunsurile fiziopatologice la fiecare pas sunt reprezentate cu caractere mari, iar mecanismele corespunzătoare sunt reprezentate cu caractere mici între paranteze. B, Modelul modului în care antrenamentul fizic ar putea atenua intoleranța la efort în insuficiența cardiacă. Acest model este similar cu cel prezentat în A: în anumite momente, antrenamentul fizic s-a dovedit că induce un răspuns fiziologic care ar putea bloca progresia către intoleranța simptomatică la efort; aceste puncte sunt afișate cu săgeți cu cap plat. ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; Ang III,

angiotensină III; EC, excitație-contracție; NO, oxid nitric; SkM, mușchiul scheletic; Vo2, consum de oxigen.

observațiile că membranele bazale capilare pot fi îngroșate în insuficiența cardiacă25 și că răspunsul vascular este îmbunătățit parțial prin terapia diuretică.26 Sa demonstrat că inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) normalizează vasodilatația afectată după administrarea cronică (dar nu pe termen scurt).15-27. ipoteza „decondiționării vasculare” sugerează că capacitatea vasodilatatoare anormală este legată de decondiționare și că antrenamentul localizat al unui membru specific poate îmbunătăți răspunsul vasodilatator în insuficiența cardiacă.28-29.

Modificări intrinseci ale mușchilor scheletici (vezi capitolul 19)

În insuficiența cardiacă, metabolismul anaerob, ca urmare a anomaliilor intrinseci ale mușchilor scheletici, apare în timpul efortului și este o corelație importantă a intoleranței la efort. Studiile anterioare cu imagistica prin rezonanță magnetică cu fosfor-31 au demonstrat că metabolismul anaerob precoce are loc independent de fluxul sanguin muscular redus și pare a fi un răspuns sistemic, nelimitat la mușchii care ar fi în mod normal utilizați în timpul exercițiului. Alte modificări ale mușchilor scheletici includ atrofia fibrelor, pierderea fibrelor oxidative de tip I cu o creștere a fibrelor glicolitice de tip Ilb,32-34 și modificări ale densității mitocondriale și ale enzimelor. Modificările fibrelor pot reduce performanța musculară și pot provoca oboseală timpurie.

În plus, caracteristicile mușchilor scheletici au ramificații importante asupra utilizării substratului și a oxigenului în timpul exercițiilor fizice. De asemenea, s-a demonstrat că izoformele miozinei de tip I ale lanțului greu sunt scăzute și sunt legate de consumul maxim de oxigen (Vo2) în insuficiența cardiacă. (3-hidroxil coenzima A dehidrogenaza) sunt scăzute. Sullivan și asociații35 au găsit relații inverse între activitatea enzimelor oxidative și acumularea de lactat din sânge în timpul exercițiului sub maximal. Drexler și colegii34 au demonstrat o relație strânsă între oxidaza citocromului c, densitatea volumului mitocondrial sau densitatea suprafeței cristei și Vo2 maxim. Mai recent, Hambrecht și colegii36 au stabilit că la pacienții cu insuficiență cardiacă, densitatea de volum a activității citocromului c oxidazei, care este redusă cu 45%, ar putea fi crescută cu activitatea fizică. Duscha și asociații37 au demonstrat, de asemenea, o scădere a densității capilare. Împreună, aceste descoperiri sugerează că aberațiile intrinseci ale mușchilor scheletici pot contribui la extracția anormală a oxigenului sau la livrarea și utilizarea substratului și pot limita și mai mult toleranța la efort în insuficiența cardiacă.

Disfuncție endotelială (vezi capitolul 17)

Endoteliul vascular eliberează substanțe vasoactive care joacă un rol important de reglare a tonusului vasomotor periferic. Factorii vasodilatatori și vasoconstrictori - inclusiv oxidul

nitric, endotelinele și prostaglandinele derivate din endoteliu - sunt eliberați ca răspuns la diverși stimuli chimici, farmacologici și de efort. Un rol esențial al endoteliului în coordonarea perfuziei tisulare a fost recunoscut în insuficiența cardiacă. Studiile au demonstrat că vasodilatația dependentă de endoteliu este afectată în insuficiența cardiacă, manifestată printr-o reducere a eliberării de oxid nitric ca răspuns la acetilcolină.38-40 Eliberarea de oxid nitric, un mediator important al vasodilatației dependente de flux, este în mod normal stimulată de efort, dar pare a fi atenuată la pacienții cu insuficiență cardiacă. Acest lucru poate contribui la reducerea vasodilatației periferice și a perfuziei tisulare. Fluxul sanguin în timpul hiperemiei reactive sau exercițiului este redus ca răspuns la blocarea sintezei de oxid nitric.41-43 L-Arginina (un precursor de oxid nitric) îmbunătățește vasodilatația anormală ca răspuns la acetilcolină sau la un stimul ischemic în insuficiența cardiacă. Aceste observații sunt în concordanță cu conceptul că afectarea funcției endoteliale contribuie la reducerea capacității vasodilatatoare în insuficiența cardiacă.44 Severitatea deteriorării vasodilatației dependente de endoteliu este corelată cu gradul de intoleranță la efort și severitatea clasei New York Heart Association (NYHA). Vasodilatația dependentă de endoteliu a vasculaturii mușchilor scheletici.44-46 De interes este faptul că exercițiul unor grupe musculare specifice, cum ar fi cei ai extremității inferioare, îmbunătățește sistemic funcția endotelială. După cum sa menționat, aberația proprietăților intrinseci a mușchilor scheletici este de origine sistemică. Este de imaginat că această aberație este legată de anomalii sistemice în metabolismul oxidului nitric în insuficiența cardiacă și poate sta la baza puterii exercițiului de a inversa aceste defecte (vezi Figura 57-3, A și B).

Activare Ergoreflex (vezi capitolul 16)

Un semnal proventilator specific care decurge din exercitarea mușchilor, inclusiv mușchii respiratori, poate fi îmbunătățit în mod anormal în insuficiența cardiacă.47-48 Ergoreceptorii sunt receptori aferenți intramusculari care sunt sensibili la modificările metabolice din mușchiul scheletic. Acidoza, atunci când este prezentă la pacienții cu insuficiență cardiacă, poate sensibiliza acești ergoreceptori pentru a le spori activitatea. Hiperactivitatea Ergoreflex poate fi o compensare benefică timpurie, care sporește stimularea simpatică cu o ventilație crescută și vasoconstricție a mușchilor care nu se exercită pentru a menține fluxul sanguin către paturile circulatorii esențiale. Aceste mecanisme compensatorii pot duce la o activitate excesivă dăunătoare a nervilor simpatici, vasoconstricție excesivă și răspunsuri vagale tocite, care sunt caracteristice pacienților cu insuficiență cardiacă.49 Ponikowski și colegii48,49 au arătat că activarea ergoreflexului este paralelă cu intoleranța la efort, în timp ce funcția ventriculară este slab legată de reflexele neuronale. În plus, în acest studiu, sensibilitatea ergoreflex a fost predictivă pentru tulburările autonome și reflexe, cum ar fi atenuarea baroreflexului și nivelurile mai scăzute de catecolamine centrale, confirmând astfel că inputurile simpatice sunt îmbunătățite și reflexul vagal este afectat. Respirația periodică, în care chemoreflexul îmbunătățit joacă un rol important, a fost deosebit de răspândită la subiecții cu ergoreflex îmbunătățit.

Ergoreflexul muscular hiperactiv este mai strâns legat de intoleranța la efort și de răspunsul ventilator anormal de crescut la efort decât alți indici sau reflexe autonome. Aceste date sunt în concordanță cu rolul cheie al ergoreflexului muscular în generarea simptomelor și progresia bolii. Relația dintre activarea ergoreflexului și răspunsurile ventilatorii despre care se știe că sunt anormale la pacienții cu insuficiență cardiacă în timpul efortului este mai puternică decât era de așteptat pentru orice nivel de sarcină de muncă și este legată de rezultatul în insuficiența cardiacă cronică. Nicio teorie nu a explicat în totalitate impulsul ventilator hiperactiv observat la pacienții cu insuficiență cardiacă în timpul efortului. Activarea acestor reflexe pare a fi atenuată de antrenamentul fizic.50

TESTARE FUNCȚIONALĂ DE EXERCIȚI

IN INSUFICIENTA CARDIACA

În ciuda unei creșteri marcate a populației cu insuficiență cardiacă începând cu anii 1990, doar mai recent testele de efort a avut un rol mai proeminent în diagnosticarea și gestionarea insuficienței cardiace. Insuficiența cardiacă se caracterizează prin incapacitatea de a efectua activitățile dorite din cauza dispneei sau oboselii sau a ambelor. Testarea la efort este acum o componentă critică a evaluării unui pacient cu o presupusă origine cardiacă a simptomelor prezente. În acest capitol sunt discutate trei modalități de testare la efort de uz general la populația cu insuficiență cardiacă: testul de mers de 6 minute; test de efort gradat cu monitorizare electrocardiografică; și testul de efort cardiopulmonar (CpET), care este o testare de efort gradată cu analiza schimbului de gaze. Fiecare metodă de testare are avantaje în anumite situații clinice. Dintre acestea, CPET și mersul de 6 minute sunt cele mai frecvente modalități de evaluare a capacității funcționale a pacienților cu insuficiență cardiacă. Plimbarea de 6 minute este folosită pentru a evalua munca de nivel scăzut sau submaximal și este mai compatibilă cu activitățile din viața de zi cu zi; CPET este utilizat pentru a evalua capacitatea maximă de efort, pentru stratificarea prognostică și pentru stadializare pentru un posibil transplant cardiac.

În plus, există diverse protocoale gradate de testare la efort în care volumul de muncă este crescut progresiv în timpul testului, fie pe o bicicletă, fie pe bandă de alergare. Selectarea unui anumit protocol ar trebui să se bazeze pe experiența medicului care efectuează testarea, pe capacitatea fizică a pacientului și pe disponibilitatea unității în care se efectuează testul. Testarea la efort a pacienților cu insuficiență cardiacă este susținută de Asociația Americană a Inimii50,51 pentru aplicare clinică și de cercetare.52

6 minute de mers pe jos

Testul de mers de 6 minute a fost descris pentru prima dată de Guyatt și asociații52 pentru evaluarea pacienților cu boală pulmonară și a fost adaptat ulterior pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Pacienții sunt rugați să meargă timp de 6 minute în orice ritm este confortabil pe o suprafață plană premăsurată. Comunicarea cu pacientul constă doar în instrucțiuni simple și în timpul rămas în test. Se înregistrează numărul de metri parcurşi în cele 6 minute. Acest test a fost folosit în studiile clinice pentru a determina beneficiile

farmacoterapiei la pacienții cu insuficiență cardiacă, deoarece este ușor și ieftin, iar personalul de testare necesită o pregătire minimă. Cu toate acestea, testul de mers pe jos de 6 minute poate să nu ajute să facă distincția între pacienți

838 cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată și cei cu boală mai avansată.53 O distanță mai mică de 300 m este considerată un indiciu al intoleranței severe la efort. Lucas și colegii53 au testat pacienți cu o gamă largă de valori ale Vo2 și au observat că testul de mers pe 6 minute a ajutat cel mai bine la discriminarea pacienților cu Vo2 maxim de peste 20 ml/kg/min sau Weber CH 57 clasa A de cei cu limitări funcționale extreme ale Vo2 maxim (<10 ml/kg/min) sau clasa D Weber.

În studiile clinice, fiabilitatea testului de mers pe jos de 6 minute ca marker de încredere al îmbunătățirii clinice, progresiei bolii sau mortalității a fost inconsecventă. De exemplu, în studiul american Carvedilol Heart Failure Study54, testul de mers pe jos de 6 minute nu a putut detecta îmbunătățiri ale simptomelor sau ale obiectivelor clinice ale spitalizărilor sau mortalității, în ciuda faptului că carvedilolul a dus la scăderi semnificative ale ratei de progresie a bolii. Numai în studiul SOLVD, a existat o relație semnificativă între testul de mers pe jos de 6 minute și obiectivele clinice, inclusiv mortalitatea.55

Test de efort cardiopulmonar

CPET are un avantaj semnificativ față de testarea de efort simplu cu monitorizare electrocardiografică, prin aceea că oferă o măsură de cuplare între schimbul de gaze pulmonare centrale, debitul cardiac și livrarea de oxigen periferic către și utilizarea de către mușchiul scheletic. Prin urmare, așa cum s-a discutat ulterior, oferă acces la o serie de măsuri respiratorii, cardiace centrale și metabolice periferice care pot oferi o perspectivă asupra cauzelor dispneei și intoleranței la efort, o perspectivă care nu este furnizată de simpla electrocardiogramă. În cele din urmă, în evaluarea directă a vârfului Vo2, acesta oferă o măsură mai precisă a capacității funcționale decât poate fi furnizată de estimarea derivată din testarea la efort cu monitorizare electrocardiografică, care depinde de ipoteze care pot varia semnificativ între indivizi și stările de boală. Utilitatea diagnostică a CPET depinde de faptul că absorbția de oxigen este o măsură directă a debitului cardiac și a extracției de O2 de către periferie, conform ecuației Fick (vezi Figura 57-2). De exemplu, așa cum se arată în Figura 57-2, pulsul O2 este o măsură directă a debitului cardiac, dacă se presupune o extracție constantă de oxigen la periferie. Un platou prematur al pulsului de O2 în timpul unui test gradat poate fi un semn sigur de ischemie cardiacă. De asemenea, CPET este de ajutor în diferențierea cauzei dispneei la pacienți. Insuficiența cardiacă coexistă adesea cu boala pulmonară obstructivă cronică. Rezerva de respirație (diferența dintre volumul ventilator maxim și volumul ventilator la efort maxim) este ușor de obținut din CPET. La pacienții cu insuficiență cardiacă, dar fără boală pulmonară obstructivă cronică, rezerva de respirație rămâne normală la lucru maxim sau peste pragul de dispnee. În schimb, pacienții a căror limitare este în primul rând de origine pulmonară au capacitatea de efort redusă și rezervă de respirație limitată însoțind dispneea. Caseta 57-1 definește rezerva de respirație în două moduri și oferă valori normative pentru fiecare.

În plus, măsurători în serie ale producției de dioxid de carbon și ale consumului de oxigen în timpul unei stări de echilibru sau gradate.

CASETA 57-1 Rezervă de respirație

MVV - Ve la exercițiu maxim sau MVV - Ve la exercițiu maxim/ MVV

Normal = cel puțin 15 L/min sau 20% până la 40% MVV

Rezervă de respirație scăzută = limitare ventilatorie (de exemplu, ca în boala pulmonară)

Adevărata MVV poate fi mai mică decât cea prezisă la pacienții cu boală pulmonară restrictivă

MVV, volumul ventilator maxim; Ve, volumul de gaz expirat.testul de efort poate oferi numeroase date suplimentare, discutate ulterior, care au atât informații de diagnostic, cât și de prognostic, cum ar fi raportul dintre volumul de gaz expirat și producția de dioxid de carbon (Ve/Vco2), pragul ventilator și raportul de schimb respirator. Atunci când este utilizat în combinație cu electrocardiografia, testarea CPET poate fi o modalitate eficientă din punct de vedere al costurilor de a obține informații clinice utile despre pacientul cu insuficiență cardiacă, ceea ce abrogă necesitatea unor teste suplimentare și mai costisitoare, cum ar fi testele de diagnosticare cu radionuclizi sau ecocardiografie, deși imagistica are în mod clar o utilitate suplimentară.

Spre deosebire de testul de mers de 6 minute, CPET necesită echipamente specializate pentru schimbul de gaze, cuplate cu monitorizarea electrocardiografică, și poate fi efectuată cu diverse instrumente precum banda de alergare sau ergometru pentru bicicletă. De asemenea, este necesară pregătirea specializată a personalului pentru administrarea testului, iar controlul regulat al calității al laboratorului de testare este necesar pentru a se asigura că echipamentul funcționează corect. Riscurile din testare sunt similare cu cele din testele de efort standard pe banda de alergare și sunt surprinzător de modeste, așa cum se arată într-un studiu de la Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION), în care riscurile în populația cu insuficiență cardiacă se compară favorabil cu cele din testarea în populațiile cu boală coronariană.56 Deși un vârf scăzut al Vo2 este corelat cu o supraviețuire slabă, îmbunătățirile în vârful Vo2 nu au fost corelate în mod constant cu beneficiile legate de mortalitate în studiile clinice cu medicamente atunci când acele valori sunt utilizate ca surogat. decât a făcut-o enalaprilul, deși pentru o perioadă scurtă de timp.60 Cu toate acestea, beneficiile legate de mortalitate ale enalaprilului au fost superioare celor ale combinației vasodilatatoare. În mod similar, flosequinanul a demonstrat îmbunătățiri marcate ale capacității de efort, dar a crescut mortalitatea. Utilizarea CPET ca marker surogat pentru studiile clinice de medicamente rămâne oarecum controversată.

Măsuri de prognostic derivate din testul de efort cardiopulmonar

CPET oferă informații importante de prognostic, în special Vo2 maxim, în identificarea celor mai adecvați candidați pentru transplantul cardiac.59 Un Vo2 maxim de 14 ml/kg/min este adesea identificat ca valoare critică pentru eligibilitatea transplantului. Cu toate acestea, acest criteriu nu este de obicei ajustat pentru vârstă sau sex. Vârful Vo2 este în mod inerent mai mic la femei și scade monoton odată cu vârsta după aproximativ 30 de ani, chiar și la persoanele cu insuficiență cardiacă.61 Unele autorități susțin folosirea a mai puțin de 50% din Vo2 prezis ca un criteriu mai bun decât o valoare universală care se aplică la toate vârstele și ambele sexe. mL/kg/min este evident peste valoarea minimă de 14 mL/kg/min; totuși, o astfel de capacitate funcțională este semnificativ anormală pentru vârsta și sexul său, pentru care subiecții normali ar trebui să aibă o valoare a Vo2 mai mare de 35 ml/kg/min. În schimb, la o femeie mică de 65 de ani, o valoare maximă a Vo2 de 14 ml/kg/min este aproape de 70% din valoarea ei prezisă; totuși, normogramele Vo2 de vârf utilizate în prezent au fost dezvoltate în populații aparent normale, iar în populațiile morbide, în contrast, efectele bolii asupra Vo2 de vârf sunt foarte variabile. De exemplu, boala arterială periferică, artrita și diabetul zaharat de tip 2 afectează negativ valorile maxime ale Vo2 la subiecții altfel normali. Prin urmare, procentul de valoare prezisă în rapoartele clinice trebuie interpretat într-un context specific pacientului, având în vedere alte afecțiuni comorbide. În ciuda acestor limitări, CPET este utilizat în mod obișnuit pentru măsurarea rezultatului funcțional în populația cu insuficiență cardiacă și pentru selectarea pacienților pentru transplant cardiac și pentru implantarea dispozitivelor de asistență VS.

În plus, alți parametri derivați din CPET au o semnificație prognostică, inclusiv echivalenții ventilatori ai Vco2 (Ve/Vco2), cinetica oxigenului de recuperare după exercițiu 03'04, 05-08 și debutul pragului anaerob (ventilator). Promisiunea testării CPET pentru cercetare și îngrijire clinică este încă în curs de explorare activă și sunt anticipate progrese suplimentare.

UTILIZĂRI DE SPECIALIZARE ALE TESTĂRILOR DE ECHIZAMENT CARDIOPULMONAR

Evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă pentru chirurgia valvei mitrale

Există o asociere semnificativă între insuficiența cardiacă și insuficiența mitrală: dilatarea inelară mitrală rezultată din remodelarea VS poate duce la insuficiență mitrală. Funcția hemodinamică este semnificativ mai proastă, iar rezultatele adverse sunt asociate cu insuficiența mitrală în cadrul insuficienței cardiace.09 Pe măsură ce numărul pacienților care așteaptă transplantul crește și numărul donatorilor rămâne neschimbat, corectarea insuficienței mitrale în populația cu insuficiență cardiacă poate fi o măsură temporizantă și o punte către eventualul transplant. Cu toate acestea, criteriile pentru identificarea celor mai buni candidați pentru repararea sau înlocuirea valvei mitrale au rămas evazive.

Unele autorități au susținut evaluarea gradului de insuficiență mitrală prin utilizarea metodei suprafeței izovelocității proximale (PISA), prin imagistica Doppler în flux color, în timpul efortului; rezultatele sunt corelate cu creșterea presiunii arterei pulmonare sistolice.70 Analiza prin PISA a fost fezabilă și, interesant, mai bună în timpul efortului, probabil pentru că volumul regurgitantului a fost mai mare. Dintre cei 27 de pacienți

studiați, niciunul nu a avut insuficiență cardiacă secundară bolii valvulare cardiace sau insuficiență cardiacă clasa IV NYHA. În timpul efortului, toți pacienții au demonstrat o creștere a presiunii arteriale pulmonare sistolice, măsurată din vitezele jetului de insuficiență tricuspidiană. Hipertensiunea pulmonară a fost asociată cu un volum mai mare de regurgitare a valvei mitrale și a fost corelată semnificativ cu motivul pentru care pacienții au întrerupt testul: din cauza dispneei mai degrabă decât a oboselii.

Evaluarea incompetenței cronotrope

Frecvența cardiacă normală crește liniar odată cu creșterea sarcinii de lucru (și a cererii de oxigen; vezi Figura 57-2). Conform criteriilor larg acceptate, un individ normal, care nu ia blocante P-adrenergice, ar trebui să poată atinge cel puțin 85% din ritmul cardiac prezis de vârstă.71 Această observație a fost validată în mai multe studii, dintre care majoritatea au fost efectuate înainte de era P-blocante. În prezent, însă, nu există un ghid valabil privind creșterea așteptată a frecvenței cardiace față de valoarea inițială la pacienții, cu sau fără insuficiență cardiacă, care iau p-blocante.72-74 În studiul HF-ACTION, peste 94% dintre cei 2331 de subiecți cu insuficiență cardiacă testați au primit terapie medicală optimă pentru insuficiența cardiacă, inclusiv blocante P-adrenergice; datele din acest studiu ar trebui să abordeze această problemă.01 În plus, mulți pacienți cu insuficiență cardiacă pot avea incompetență cronotropă inerentă ca urmare a bolii de conducere cardiacă sau a terapiei stimulatoare cardiace. Acest lucru a fost abordat și la populația HF-ACTION.75 Alte studii au arătat că reactivarea sistemului nervos parasimpatic poate juca, de asemenea, un rol în răspunsul anormal la ritmul cardiac observat la pacienții cu insuficiență cardiacă. agenți, stimulatoare cardiace biventriculare). În plus, CPET poate fi utilizat pentru a identifica cauzele dispneei excesive și oboselii induse de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă, cum ar fi incompetența cronotropă din cauza dozării excesive de P-adrenergic sau a unui stimulator cardiac care funcționează prost.

Reglarea stimulatoarelor cardiace

Întrebarea dacă implantarea unui stimulator cardiac care răspunde la frecvență ar îmbunătăți toleranța la efort a fost investigată de Braith și colegii de muncă70 într-un studiu pilot care a implicat pacienți după transplant de inimă. Folosind un test de efort gradat pe banda de alergare cu măsurători metabolice la opt pacienți, ei au observat că toleranța la efort, Vo2 maxim și ventilația pe minut erau statistic mai bune atunci când stimulatorul era pornit. Sunt necesare studii suplimentare mai mari pentru a demonstra complet efectul benefic al stimulatorului cardiac sensibil la frecvență la pacienții cu incompetență cronotropă. Beneficiile pe termen lung ale terapiei de resincronizare cardiacă asupra toleranței la efort în insuficiența cardiacă nu au fost încă pe deplin stabilite și, prin urmare, sunt necesare lucrări suplimentare și în acest domeniu.

Siguranța testării și antrenamentului la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă care au defibrilatoare implantabile

Pacienții cu un cardioverter-defibrilator (ICD) implantabil evită foarte des să efectueze exerciții de rutină de teamă fie de a declanșa un eveniment aritmic, fie de a provoca dispozitivul să declanşeze inadecvat în contextul tahicardiei induse de efort. Într-un studiu, 03% dintre pacienții tineri cu ICD au raportat îngrijorări cu privire la angajarea în exerciții fizice.77 Această teamă caracterizează, de asemenea, mulți tehnicieni și clinicieni care testează pacienții cu insuficiență cardiacă în laboratorul de exerciții.

Aceste preocupări sunt, totuși, nefondate. În primul rând, un pacient cu un ICD și simptome stabile ar trebui să poată face mişcare și să crească ritmul cardiac la 70% până la 80% din maximul prezis în siguranță. Acest lucru a fost demonstrat în studiul HF-ACTION, în care au fost studiate rezultatele a peste 6000 de teste CPET la 2331 de subiecți cu insuficiență cardiacă; rata evenimentelor cardiovasculare majore, care a inclus declanșarea ICD, a fost mai mică de 0,5 la 1000 de teste.50 În plus, în condiția de antrenament HF-ACTION, care a implicat 1159 de pacienți cu insuficiență cardiacă, antrenamentul a fost observat a fi sigur, fără creștere a numărului de evenimente în timpul sau în decursul celor 3 ore după antrenament, în comparație cu prezența controlului final, în cazul în care există îngrijorări inactive. ICD la un pacient cu insuficiență cardiacă care urmează un antrenament de exerciții, cardiologul care este familiarizat cu starea pacientului ar trebui să lucreze cu personalul de exerciții pentru a ghida programul de exerciții. Cu o strânsă cooperare, se poate ajunge la un compromis între algoritmii de detectare a ICD, tipul de terapie aplicată și nivelul exercițiilor, iar pacientul va beneficia de beneficiile fizice și mentale ale exercițiului77-79.

ANTRENAMENTUL DE EXERCIȚI TERAPEUTIC PENTRU INSUFICIENTĂ CARDIACA

Beneficiile fiziologice ale antrenamentului fizic în insuficiența cardiacă

Este clar din HF-ACTION80 și din alte studii că antrenamentul fizic poate fi întreprins la pacienții cu insuficiență cardiacă și că beneficiile potențiale ale antrenamentului depășesc riscurile. Beneficii fiziologice semnificative se acumulează cu antrenamentul prelungit la efort în populația cu insuficiență cardiacă și pot contracara procesele fiziopatologice ale stării simptomatice de insuficiență cardiacă (vezi Figura 57-3, A și B). Unele dintre acestea sunt discutate în detaliu, după cum urmează.

Beneficiile antrenamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă includ o îmbunătățire a toleranței la efort, așa cum este evaluată prin durata efortului și Vo2.81-95 de vârf. Tabelul 57-1 enumeră studii randomizate, paralele sau încrucișate cu îmbunătățiri definitive ale Vo2 de vârf. Programul de antrenament cu exerciții poate fi în cadrul unui antrenament supravegheat sau la domiciliu; poate implica o bandă de alergare sau o bicicletă; durata poate varia de la 8 săptămâni la 3 luni; iar nivelul de intensitate poate varia de la scăzut la moderat. Deși majoritatea studiilor au inclus în principal activitatea aerobă, un studiu a implicat în principal antrenamentul cu greutăți în circuit timp de 8 săptămâni; rezultatele au indicat o creștere modestă, dar semnificativă a Vo2.95 de vârf. Modificări ale Vo2 de vârf au variat între 12% și 31%. Cea mai mare parte a îmbunătățirii are loc până în a treia săptămână, dar poate fi observată încă la 6 luni dacă pacienții respectă programul de

antrenament.96-97 Îmbunătățirile apar nu numai în performanța maximă la efort, ci și în indicii efortului submaximal, măsurați prin testul de mers de 6 minute sau pragul ventilator (anaerob).84

Beneficiile Vo2 au fost corelate cu alți indici de îmbunătățire a capacității de efort, cum ar fi creşterea mitocondriilor musculare84 și scăderea ventilației.82 Cu toate acestea, aceste studii reprezintă populații foarte selectate de voluntari extrem de motivați și au apărut înainte ca utilizarea dispozitivelor (în special stimularea biventriculară și dispozitivele VS) și terapia p-adrenergică prefarmacologică și insuficiența cardiacă larg; interacțiunea acestor tipuri de terapii cu răspunsurile antrenamentului este relativ necunoscută. În studiul HF-ACTION, dintre 1159 de pacienți cu insuficiență cardiacă de clase II și III care au primit terapie medicală și dispozitiv optimă (inclusiv 19% folosind dispozitive biventriculare și peste 94% luând doze optime de agenți p-adrenergici), îmbunătățirea Vo2 maximă (care a fost de 14,4 ml/kg/min la momentul inițial) a fost de numai 4,2%

Vc>2, consumul de oxigen.

3 luni și 4,9% la 12 luni după ce pacienții au trecut la exerciții fizice la domiciliu timp de cel puțin 6 luni.78 Îmbunătățirile corespunzătoare în testul de mers de 6 minute au fost de 20 și, respectiv, 13 m.

Activarea neurohormonală

Niveluri mai ridicate de activare neurohormonală sunt asociate cu o funcție ventriculară mai proastă, simptome mai grave și un prognostic mai rău în insuficiența cardiacă. Nivelurile excesive de catecolamine, manifestate prin spillover-ul de norepinefrină, au fost ameliorate după doar 8 săptămâni de antrenament cu bicicleta într-o populație cu insuficiență cardiacă.82 Într-un mic studiu încrucișat de Coats și colegii81, 8 săptămâni de antrenament la domiciliu au îmbunătățit controlul vagal cu o schimbare de la activitatea simpatică. De asemenea, nivelurile de vârf ale angiotensinei II, aldosteronului și vasopresinei au scăzut după 16 săptămâni de antrenament de anduranță. Cu toate acestea, observațiile despre modificările induse de efort în nivelurile de epinefrină în repaus au fost inconsecvente. De exemplu, Kiilavuori și colegii98 au observat o scădere cu 19% a nivelurilor de epinefrină în repaus după un program de antrenament de 3 luni, în timp ce Keteyian și colegii94 nu au găsit modificări în norepinefrina în repaus după 24 de săptămâni de antrenament. Hambrecht și asociații99 au descris nu numai o scădere semnificativă a nivelurilor de epinefrină în repaus, cu o tendință către scăderea nivelului de norepinefrină în repaus, ci și în timpul exercițiului submaximal. Mai recent, Tyni-Lenne și colegii de muncă100 au observat că antrenamentul muscular local ar putea nu numai să îmbunătățească activitatea aerobă, ci și să scadă nivelurile de catecolamine. Variabilitatea acestor constatări poate fi legată de severitatea bolii, cauza bolii, durata sindromului de insuficiență cardiacă, intensitatea și durata antrenamentului, modularea activității simpatice de către medicamente și dificultățile tehnice asociate cu măsurarea nivelurilor reale de catecolamine în repaus.

Disfuncție endotelială (vezi capitolul 17)

Cercetătorii și-au concentrat atenția asupra efectelor antrenamentului fizic asupra binecunoscutei disfuncții endoteliale care însoțește insuficiența cardiacă. Deoarece insuficiența cardiacă nu este pur și simplu „insuficiență a pompei", ci o tulburare multisistem care include dezechilibrul neurohormonal, cercetătorii au studiat pe larg modificările tonusului vasomotor sistemic, în special rolul eliberării endoteliale și al reglarii metabolismului oxidului nitric, iar aceste modificări au fost identificate ca contribuind la starea bolii. vasodilatație dependentă de flux.102 Creşterile tensiunii de forfecare la nivel local, cuplate cu efectele sistemice ale frecvenţei cardiace şi ale tensiunii arteriale, cresc fluxul sanguin periferic. Mai mult, suplimentarea cu L-arginina, care crește disponibilitatea oxidului nitric, crește efectele antrenamentului fizic asupra funcției endoteliale și reglării vasomotorii.43 Acestea pot fi mecanismele care stau la baza îmbunătățirii semnificative a funcției endoteliale care se observă cu antrenamentul fizic în populația cu insuficiență cardiacă.

Efecte asupra caracteristicilor musculare scheletice intrinseci

Modificările structurii și funcției mușchilor scheletici, reprezentative și în concordanță cu o mișcare de la o distribuție mai oxidativă la cea de tip fibre glicolitice, au fost legate de intoleranța la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă.8 Pierderea capacității oxidative a mușchilor scheletici este unul dintre semnele distinctive ale insuficienței cardiace, iar efectele antrenamentului asupra acesteia sunt investigate activ. Hambrecht și asociații,83 Keteyian și colegii,103 și alții au studiat efectul antrenamentului fizic asupra capacității de oxidare musculară la pacienții cu insuficiență cardiacă în mușchiul vast lateral. În Hambrecht și asociații

Studiu controlat randomizat, după 6 luni, subiecții alocați unui program de antrenament de exerciții ambulatoriu au demonstrat o creștere semnificativă a densității mitocondriale, cu o activitate oxidativă îmbunătățită a enzimelor și o trecere de la fibre albe, cu contracție rapidă de tip II la fibre roșii, cu contracție lentă de tip I. Nu au existat modificări ale fluxului sanguin submaximal la nivelul picioarelor; prin urmare, este puțin probabil ca modificările perfuziei periferice să poată explica modificările observate în mitocondrii.

Limitările funcționale ale insuficienței cardiace apar nu numai la sarcini mari de muncă, ci și la sarcini de lucru submaximale, care sunt niveluri care corespund multor activități din viața de zi cu zi în această populație de pacienți. În plus față de efectele benefice ale antrenamentului asupra capacității oxidative ale mușchilor scheletici, efectele asupra altor parametri musculari scheletici susțin conceptele conform cărora anomaliile mușchilor scheletici sunt cauza principală a limitării funcționale în insuficiența cardiacă și că antrenamentul poate fi o modalitate viabilă de contracarare a acestor efecte și, astfel, de creștere a capacității funcționale (vezi Figura 57-3, De exemplu, antrenamentul muscular A și B reduc eliberarea nivelului de lactat și creșterea nivelului de lactat89). enzimele oxidative din mușchiul scheletic.84 În plus, creșterea masei musculare prin antrenamentul cu rezistență ar putea foarte bine să conducă la ameliorarea unor simptome, în special la

pacienții vârstnici, la care atrofia fibrelor de tip II exacerbează pierderea fibrelor de tip I care este asociată cu insuficiența cardiacă. De exemplu, masa musculară scheletică, determinată cu absorbția cu raze X cu energie duală (DEXA), este un predictor independent al Vo2 maximă și al pantei ventilației către producția de dioxid de carbon, indiferent de clasa funcțională NYHA, vârstă, sex, gradul de activare neurohormonală sau starea hemodinamică de repaus va duce la îmbunătățirea stării hemodinamice în repaus prin creșterea rezistenței la exercițiu scheletic.104 în capacitatea funcțională rămâne de văzut.

Mecanisme centrale: Debitul cardiac

Unele autorități au sugerat că numai pacienții cu insuficiență cardiacă care au păstrat debitul cardiac ar putea beneficia de antrenamentul fizic.105 Deși această sugestie nu a fost investigată în nici un studiu amplu, rezultatele mai multor studii mai mici sugerează îmbunătățiri ale debitului cardiac cu condiționarea efortului. Coats și colegii81 au efectuat un studiu randomizat, încrucișat, controlat de antrenament la 17 bărbați cu insuficiență cardiacă stabilă, dar moderată până la severă și o fracție medie de ejecție de 19,6%. În condiția de antrenament, debitul cardiac a crescut semnificativ atât la sarcinile de lucru submaximale, cât și la cele maxime, în paralel cu îmbunătățiri ale Vo2. Alte studii au demonstrat îmbunătățiri similare ale debitului cardiac cu antrenament chiar și la intensități scăzute de antrenament.106-107 Sunt necesare studii la scară mai mare.

Factori inflamatori circulanți (vezi capitolul 11)

Concentrațiile mari de markeri proinflamatori și mediatori ai apoptozei celulare au fost legate de sindromul insuficienței cardiace. Citokinele, cum ar fi factorul de necroză tumorală a, pot modula viabilitatea cardiacă și vasculară și pot funcționa prin mecanisme care includ reglarea anormală a oxidului nitric sintetazei. Unele studii se referă la efectele antrenamentului asupra markerilor inflamatori. Antrenamentul fizic de peste 12 săptămâni la 60% până la 80% din frecvența cardiacă maximă reduce nivelurile plasmatice ale citokinelor inflamatorii, inclusiv factorul de necroză tumorală a, la pacienții cu insuficiență cardiacă. Îmbunătățirile sunt paralele cu o îmbunătățire semnificativă a vârfului Vo2.108

Îmbunătățirea exercițiilor fizice cu terapie medicală sau cu exerciții fizice: un adevărat surogat al mortalității și morbidității?

Ar fi logic să presupunem că, deoarece capacitatea de efort este direct corelată cu prognosticul, îmbunătățirile în funcție de efort s-ar traduce prin îmbunătățiri ale ratelor de mortalitate și morbiditate. Cu toate acestea, așa cum au demonstrat și alte studii, aceste ipoteze logice care leagă intervenția cu markerul surogat al beneficiului clinic nu sunt întotdeauna valabile (consultați Cardiac Arrhythmia Suppression Trial [CAST]109 pentru efectele agenților antiaritmici asupra evenimentelor cardiace și a decesului; Studiul de înlocuire a inimii și estrogenului/progestinului [HERS] pentru efectele de înlocuire a estrogenului și a terapiei cardiovasculare [HERS]110; Inițiativa pentru sănătatea femeilor111 pentru efectele manipulării dietei asupra rezultatelor cardiovasculare). Același lucru se poate spune despre efectele terapiei cu exerciții fizice în insuficiența cardiacă.

Agenții care îmbunătățesc ratele de mortalitate și de spitalizare pentru insuficiență cardiacă, cum ar fi inhibitorii ECA, nu au reușit să fie legați în mod constant de îmbunătățirea exercițiilor fizice. Acest lucru se datorează probabil că capacitatea funcțională – și, prin extensie, funcția mușchilor scheletici – este legată de simptomele legate de efort; capacitatea de a desfășura activități din viața de zi cu zi și îmbunătățirea funcției și debitului cardiac central, mai ales în situații acute, astfel cum sunt facilitate de acești agenți cardiovasculari, nu se traduc prin îmbunătățiri ale capacității funcționale, imediat sau pe termen lung. Acest lucru a fost adevărat în studiile mari de blocante p-adrenergice, care au produs îmbunătățiri marcate ale progresiei bolii și spitalizării, dar o îmbunătățire mică sau deloc a capacității funcționale sau a toleranței la efort. În schimb, alți agenți farmacologici au fost legați de îmbunătățiri ale simptomelor și toleranței la efort, dar cu rate mai scăzute de mortalitate. Singura modalitate de a înțelege dacă antrenamentul fizic previne morbiditatea și mortalitatea cardiovasculară este efectuarea de studii randomizate.

Efectele antrenamentului fizic asupra rezultatelor clinice în insuficiența cardiacă

Înainte de inițierea studiului HF-ACTION, puține studii randomizate controlate au fost direcționate spre a determina dacă antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolice a prevenit spitalizarea și decesul. Unele dintre aceste studii sunt rezumate în Figura 57-4; a fost efectuată o meta-analiză a 11 studii pentru a compara efectele condițiilor de control cu cele ale antrenamentului fizic asupra rezultatelor cardiovasculare grele (evenimente morbide sau mortalitate) la un total de 729 de subiecți cu insuficiență cardiacă.43•84•87•99•112-117 Meta-analiză a evidențiat un hazard ratio de 0,61 (interval de încredere 95,1%; .06) în favoarea antrenamentului fizic. În 2007, Dracup și colegii118 au raportat rezultatele unui studiu pe 173 de pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică care au fost repartizați aleatoriu în starea de control sau pentru a face exerciții fizice la domiciliu. Obiectivul principal a fost un compus de spitalizări de orice cauză, internări în departamentul de urgență, transplant de urgență și deces la 12 luni. Un program de mers pe jos la domiciliu care a încorporat exerciții aerobice și de rezistență nu a dus la rezultate clinice îmbunătățite la urmărirea de 1 an la această cohortă de pacienți. Cu toate acestea, programul de exerciții a dus la rate reduse de spitalizări repetate.

HF-ACȚIUNE

În 2008, au fost publicate rezultatele primare ale mult așteptatului studiu HF-ACTION. Acest studiu a fost un studiu multicentric, randomizat, controlat pe 2331 de pacienți stabili din punct de vedere medical cu insuficiență cardiacă de clasa II până la clasa IV NYHA și fracțiune de ejecție redusă (<35%). Spre deosebire de studiile anterioare, toți subiecții au primit tratament medical și dispozitiv optim (94%, blocare p-adrenergică; 94%, inhibarea căii angiotensinei; 40%, ICD; și 19%, stimulare biventriculară). Participanții la HF-ACTION au fost repartizați aleatoriu în condiții din aprilie 2003 până în februarie 2007 la 82 de centre din Statele Unite, Canada și Franța; durata mediană a urmăririi a fost de 30 de luni. Intervenția a constat în îngrijire obișnuită plus antrenament cu exerciții aerobice (36 de ședințe supravegheate

0,01

1.00

100.00

CH 57

Belardinelli 1999117

Giannuzzi 1997118

Giannuzzi 2003119

Hambrecht 1998120

Hambrecht 2000121

Keteyian 1996122

McKelvie 2002123

Wielenga 1999124

Willenheimer 1998125

Fix combinat (9)117

FIGURA 57-4 Un rezumat al studiilor de antrenament cu exerciții fizice în insuficiența cardiacă din 2004. Sunt enumerate studii controlate aleatoriu ale antrenamentului cu efort în insuficiența cardiacă sistolice până la inițierea insuficienței cardiace și un studiu controlat care investiga rezultatele antrenamentului cu exerciții (HF-ACTION) în 2004. Studiile sunt indicate de primul autor și de data, dacă este cazul, în stânga și

sunt incluse în lista de referințe a acestui capitol (Belardinelli și colab.,86 Giannuzzi și colab.,112,113 Hambrecht și colab.,45,99 Keteyian și colab.,84 McKelvie și colab.,114 Wielenga și colab.,115 și Willenheimer și colab.,115). De asemenea, este listată o meta-analiză efectuată în 2004 („Fixed Combined [9]"). Pentru fiecare studiu sau analiză, estimarea punctuală și intervalele de încredere sunt indicate în liniile verticale grele și, respectiv, în liniile orizontale. Sunt afișate rapoartele de risc, cu beneficiul exercițiului (<1) arătat în stânga și risc crescut cu exercițiul arătat în dreapta (>1) Un raport de risc de 1 indică niciun efect într-un fel sau altul asupra rezultatului. (Adaptat de la Smart N, Marwick TH. Exercițiu de antrenament pentru pacienții cu insuficiență cardiacă: o revizuire sistematică a factorilor care îmbunătățesc mortalitatea și morbiditatea. AmJ Med 2004;1 16:693-706.)

urmată de formare la domiciliu) sau îngrijire obișnuită singură timp de 1 până la 4 ani. Obiectivul primar compozit a fost mortalitatea pentru toate cauzele și spitalizarea, iar obiectivele secundare prespecificate au fost mortalitatea pentru toate cauzele, mortalitatea sau spitalizarea pentru tulburări cardiovasculare și mortalitatea prin tulburări cardiovasculare sau spitalizarea pentru insuficiență cardiacă.

Antrenamentul regulat cu exerciții fizice la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică a fost sigur. Conform analizei principale, ajustată numai pentru cauza insuficienței cardiace, antrenamentul fizic a produs reduceri nesemnificative ale obiectivului primar (mortalitatea pentru toate cauzele și spitalizarea pentru toate cauzele) și ale obiectivelor clinice secundare cheie (raportul de risc, 0,84 până la 0,96, toate în favoarea antrenamentului). În plus, în analizele suplimentare specificate de protocol, ajustate pentru factorii de prognostic, efectul tratamentului a fost semnificativ statistic pentru obiectivul principal și pentru obiectivul secundar de mortalitate prin tulburări cardiovasculare sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă (raportul de risc, 0,85 până la 0,91, toate în favoarea antrenamentului fizic). Aceste constatări s-au dovedit a fi în concordanță cu cele din cele 33 de studii anterioare și cu meta-analizele care au demonstrat rezultate îmbunătățite cu antrenamentul fizic. Interesant a fost faptul că efectele benefice ale antrenamentului au părut a fi mai pronunțate la pacienții cu insuficiență cardiacă clasa III NYHA și la femei. Anchetatorii au concluzionat că, pe baza siguranței antrenamentului și a reducerilor modeste ale evenimentelor clinice, pe lângă creșterile modeste ale calității vieții legate de sănătate (raportate în articolul însoțitor de Flynn și asociații), rezultatele au susținut un program de antrenament de exerciții prescris pentru pacienții cu funcție redusă a VS și simptome de insuficiență cardiacă, în plus față de terapia bazată pe dovezi.

DIRECȚII VITORIALE

Utilitatea și rolul antrenamentului cu exerciții în combinație cu alte terapii, cum ar fi terapia de resincronizare cronotropă, tocmai acum sunt studiate. Efectele relative ale exercițiilor fizice în subpopulațiile din studiul HF-ACTION care au arătat cel mai mare beneficiu (de exemplu, la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolica de clasa III NYHA și la femei) ar trebui explorate în continuare. În cele din urmă, rolul antrenamentului aerobic - al cărui beneficiu poate fi în reducerea efectelor adverse hipertrofice cardiace ale hipertensiunii pe termen lung pentru tratamentul insuficienței cardiace diastolice - ar trebui să fie un domeniu activ de investigație.

REFERINȚE

Lee, AP, Ice, R., Blessey, R., et al. (1979). Efectele pe termen lung ale antrenamentului fizic asupra pacienților coronarieni cu funcție ventriculară afectată. Circulaţie, 60, 1519-1526.

Conn, EH, Williams, RS și Wallace, AG (1982). Răspunsuri la efort înainte și după condiționarea fizică la pacienții cu funcția ventriculară stângă deprimată sever. Am J Cardiol, 49, 296-300.

Franciosa, JA, Park, M. și Levine, TB (1982). Lipsa corelației între capacitatea de efort și indicii de performanță a ventriculului stâng în repaus în insuficiența cardiacă. Am J Cardiol, 47, 33-39.

Higginbotham, MB, Morris, KG, Coleman, RE, et al. (1984). Diferențele legate de sex în răspunsul cardiac normal la exercițiul vertical. Circulation, 70, 357-366.

Fleg, JL, O'Connor, F., Gerstenblith, G., și colab. (1995). Impactul vârstei asupra răspunsului cardiovascular la exercițiul vertical dinamic la bărbați și femei sănătoși. J Appl Physiol, 78, 890-900.

Schulman, SP, Fleg, JL, Goldberg, AP și colab. (1996). Continuu de performanță cardiovasculară într-o gamă largă de niveluri de fitness la bărbații în vârstă sănătoși. Circulation, 94, 359-367.

Wilson, JR, Martin, JL, Schwartz, D., și colab. (1984). Intoleranța la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: rolul fluxului nutritiv afectat la mușchiul scheletic. Circulation, 69, 1079-1087.

Duscha, BD, Schulze, PC, Robbins, JL și Forman, DE (2008). Implicațiile insuficienței cardiace cronice asupra sistemului vascular periferic și a mușchilor scheletici înainte și după antrenamentul fizic. Insuficiență cardiacă Rev, 13, 21-37.

Sullivan, MJ și Cobb, FR (1992). Răspunsul hemodinamic central la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Piept, 101(S Suppl.), S340-S346.

Hakki, A. -H., Weinreich, DJ, DePace, NL, et al. (1984). Corelația dintre capacitatea de efort și funcția ventriculară stângă la pacienții cu funcția ventriculară stângă sever deprimată. J Card Rehabil, 4, 38-43.

Shen, WF, Roubin, GS, Hirasawa, K., și colab. (1985). Volumul ventriculului stâng și răspunsul fracției de ejecție la efort în insuficiența cardiacă congestivă cronică: diferențe între cardiomiopatia dilatată și infarctul miocardic anterior. Am J Cardiol, 55, 1027-1031.

Wilson, JR, Rayos, G., Keoh, TK și colab. (1995). Disocierea dintre consumul maxim de oxigen la efort și disfuncția hemodinamică la potențialii candidați la transplant de inimă. J Am Coll Cardiol, 26, 429-435.

Roubin, GS, Anderson, SD, Shen, WF și colab. (1990). Baza hemodinamică și metabolică a toleranței afectate la efort la pacienții cu disfuncție ventriculară stângă severă. J Am Coll Cardiol, 15, 986-994.

Franciosa, JA, & Cohn, JN (1979). Efectul dinitratului de izosorbid asupra răspunsului la efort sub-maxim și maxim la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 43, 1009-1014.

Ginks, WR și Redwood, DR (1980). Efectele hemodinamice ale hidralazinei în repaus și în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Br Heart J, 44, 259-264.

Wilson, JR, Rayos, G., Yeoh, TK și colab. (1995). Disocierea dintre simptomele de efort și funcția circulatorie la pacienții cu insuficiență cardiacă. Tiraj, 92, 47-53.

Zelis, R., & Sinoway, LI (1988). Fluxul sanguin regional în insuficiența cardiacă congestivă: conceptul de mecanisme compensatorii cu constante de timp scurt și lung. Am J Cardiol, 62, E2-E8.

Zelis, R., Mason, DT, & Braunwald, E. (1968). O comparație a efectelor stimulilor vasodilatatori asupra vaselor de rezistență periferice la subiecții normali și la pacienții internați cu insuficiență cardiacă congestivă. J Clin Invest, 47, 960-970.

Zelis, R., & Flaim, SF (1982). Modificări ale tonusului vasomotor în insuficiența cardiacă congestivă. Prog Cardiovasc Dis, 24, 437-459.

Zelis, R., Longhurst, J., Capone, RJ, și colab. (1974). O comparație a fluxului sanguin regional și a utilizării oxigenului în timpul exercițiului dinamic al antebrațului la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 50, 137-143.

Sullivan, MJ, Knight, JD, Higginbotham, MB, și colab. (1989). Relația dintre hemodinamica centrală și periferică în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 80, 769-781.

LeJemtel, TH, Maskin, CS, Lucido, D., et al. (1986). Eșecul creșterii fluxului sanguin maxim al membrelor ca răspuns la exercițiul unui picior față de două picioare la pacienții cu insuficiență cardiacă severă. Circulation, 74, 245-251.

Sharma, R., Coats, AJ și Anker, SD (2000). Rolul mediatorilor inflamatori în insuficiența cardiacă cronică: citokine, oxid nitric și endotelina-1. Int J Cardiol, 72, 175-186.

McMurray, JJ, Ray, SG, Abdullah, I., și colab. (1992). Endotelina plasmatică în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 85, 1374-1379.

Longhurst, J., Capone, RJ, & Zelis, R. (1975). Evaluarea grosimii membranei bazale capilare a mușchilor scheletici în insuficiența cardiacă congestivă. Piept, 67, 195-198.

Sinoway, L., Minotti, J., Musch, T., et al. (1987). Vasodilatația metabolică îmbunătățită secundară terapiei diuretice în insuficiența cardiacă congestivă decompensată secundară bolii coronariene. Am J Cardiol, 60, 107-111.

Wilson, JR, & Ferraro, N. (1985). Efectul sistemului renină-angiotensină asupra circulației membrelor și metabolismului în timpul efortului la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 6, 556-563.

Sinoway, LI, Shenberger, J., Wilson, J., și colab. (1987). Un protocol de lucru pentru antebraț de 30 de zile crește fluxul sanguin maxim al antebrațului. J Appl Physiol, 62, 1063-1067.

Sinoway, LI (1988). Efectul stimulilor de condiționare și decondiționare asupra fluxului sanguin determinat metabolic la oameni și implicații pentru insuficiența cardiacă congestivă. A.m. J. Cardiol, 62, 45E-48E.

Massie, BM, Conway, M., Yonge, R., și colab. (1987). Metabolismul mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: relație cu severitatea clinică și fluxul sanguin. Circulation, 76, 1009-1019.

Wilson, JR, Fink, L., Maris, J., et al. (1985). Evaluarea metabolismului energetic în mușchiul scheletic al pacienților cu insuficiență cardiacă cu rezonanță magnetică nucleară cu fosfor-31. Circulation, 71, 57-62.

Lipkin, DP, Jones, DA, Round, JM și colab. (1988). Anomalii ale mușchilor scheletici la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Int J Cardiol, 18, 187-195.

Sullivan, MJ, Green, HJ și Cobb, FR (1990). Biochimia și histologia mușchilor scheletici la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă de lungă durată. Circulation, 81, 518-527.

Drexler, H., Riede, U., Munzel, T., și colab. (1992). Alterări ale mușchiului scheletic în insuficiența cardiacă cronică. Circulaţie, 85, 1751-1759.

Sullivan, MJ, Duscha, BD, Klitgaard, H., și colab. (1997). Expresia alterată a lanțului greu de miozină în mușchiul scheletic uman în insuficiența cardiacă cronică. Med Sci Sports Exer, 29, 860-866.

Hambrecht, R., Fiehn, E., Yu, J., și colab. (1997). Efectele antrenamentului de anduranță asupra ultrastructurii mitocondriale și distribuției tipului de fibre în mușchiul scheletic al pacienților cu insuficiență cardiacă cronică stabilă. J Am Coll Cardiol, 29, 1067-1073.

Duscha, BD, Kraus, WE, Sullivan, MJ şi colab. (1999). Densitatea capilară a muşchiului scheletic: un mecanism care contribuie la intoleranța la efort în insuficiența cardiacă cronică de clasa II-III, independent de alte modificări periferice. J Am Coll Cardiol, 33, 1956-1963.

Katz, SD, Krum, H., Kahn, T., şi colab. (1996). Vasodilatația indusă de efort în circulația antebrațului la subiecții normali și la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă: rolul oxidului nitric derivat din endoteliu. J Am Coll Cardiol, 28, 585-590.

Drexler, H., Hayoz, D., Munzel, T., și colab. (1992). Funcția endotelială în insuficiența cardiacă congestivă cronică. Am J Cardiol, 69, 1596-1601.

Tagawa, T., Imaizumi, T., Endo, T., et al. (1994). Rolul oxidului nitric în hiperemia reactivă în vasele antebrațului uman. Circulation, 90, 2285-2290.

Loscalzo, J., & Vita, JA (1994). Ischemie, hiperemie, exerciții fizice și oxid nitric: fiziologie complexă și adaptări moleculare complexe. Circulation, 90, 2556-2559.

Gilligan, DM, Panza, JA, Kilcoyne, CM, et al. (1994). Contribuția oxidului nitric derivat din endoteliu la vasodilatația indusă de efort. Circulation, 90, 2853-2858.

Hirooka, Y., Imaizumi, T., Tagawa, T., et al. (1994). Efectele L-argininei asupra vasodilatației ischemice și induse de acetilcolină a antebrațului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 90, 658-668.

Nakamura, M., Ishikawa, M., Funakoshi, T., et al. (1994). Vasodilatația periferică atenuată dependentă de endoteliu și caracteristicile clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Am Heart J, 128, 1164-1169.

Hambrecht, R., Fiehn, E., Weigl, C., și colab. (1998). Exercițiul fizic regulat corectează disfuncția endotelială și îmbunătățește capacitatea de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 98, 2709-2715.

Piepoli, M., Clark, AL, & Volterrani, M. (1996). Contribuția mușchilor aferenti la răspunsurile hemodinamice, autonome și ventilatorii la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Efectele antrenamentului fizic. Circulation, 93, 940-952.

Clark, AL și Poole-Wilson, PA (1996). Limitarea efortului în insuficiența cardiacă cronică: rolul central al periferiei. J Am Coll Cardiol, 28, 1092-1102.

Ponikowski, P., Chua, TP, Anker, SD și colab. (2001). Hipersensibilitate la chemoreceptori periferici: un semn de rău augur la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Circulation, 104, 544-549.

Ponikowski, PP, Chua, TP, Francis, DP și colab. (2001). Hiperactivitatea ergoreceptorilor musculari reflectă deteriorarea stării clinice și controlul reflexului cardiorespirator în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 104, 2324-2330.

Fletcher, G., Balady, GJ, Amsterdam, E., et al. (2001). Standarde de exerciții pentru testare și antrenament. O declarație a Asociației Americane a Inimii. Circulaţie, 104, 1694-1740.

Fleg, JL, Pina, IL, Balady, GJ, et al. (2000). Evaluarea capacităţii funcţionale în aplicaţiile clinice și de cercetare: un aviz de la Comitetul pentru exerciţii, reabilitare și prevenire, Consiliul pentru cardiologie clinică, Asociaţia Americană a Inimii. Circulaţie, 102, 1591-1597.

Guyatt, GH, Sullivan, MJ, Thompson, PJ și colab. (1985). Mersul de 6 minute: o nouă măsură a capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Can Med Assoc J, 132, 919-923.

Lucas, C., Stevenson, LW, Johnson, W., și colab. (1999). Mersul de 6 minute și consumul maxim de oxigen în insuficiența cardiacă avansată: capacitate aerobă și supraviețuire. Am Heart J, 138, 618-624.

Packer, M., Bristow, MR, Cohn, JN, şi colab. (1996). Efectul carvedilolului asupra morbidității și mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Grupul de studiu al insuficienței cardiace cu carvedilol din SUA. NEngl J Med, 334, 1349-1355.

Pina, IL, Balady, GJ, Hanson, P., et al. (1995). Ghid pentru laboratoarele de teste clinice de efort. O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Comitetul pentru exerciții fizice și reabilitare cardiacă, Asociația Americană a Inimii. Circulation, 91, 212-221.

Keteyian, SJ, Isaac, D., Thadani, U., et al. (2009). Siguranța testării de efort cardiopulmonar cu simptome limitate la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică din cauza disfuncției sistolice ventriculare stângi severe. Am Heart J, 158 (Supliment 4), S72-S77.

Mancini, DM, Eisen, H., Kussmaul, W., și colab. (1991). Valoarea consumului maxim de oxigen la efort pentru momentul optim al transplantului cardiac la pacienții ambulatori cu insuficiență cardiacă. Circulation, 83, 778-786.

Myers, J., Arena, R., Franklin, B., et al. (2009). Recomandări pentru laboratoarele de exerciții clinice: o declaraţie ştiinţifică de la American Heart Association. Circulaţie,

3144-3161.

Feldman, MD și Beller, GA (1990). Este regurgitarea mitrală secundară în insuficiența cardiacă congestivă un marker de importanță clinică? J Am Coll Cardiol, 15, 174-180.

Ziesche, S., Cobb, FR, Cohn, JN, şi colab. (1993). Combinația de hidralazina și dinitrat de izosorbid îmbunătățește toleranța la efort în insuficiența cardiacă. Circulation, 87(Suppl VI), VI-56-VI-64.

Forman, DE, Clare, R., Kitzman, DW, et al. (2009). Relația între vârstă și performanța la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă: studiul HF-ACTION. Am Heart J, 158(Suppl. 4), S6-S15.

Milani, RV, Mehra, MR, Reddy, TK și colab. (1996). Raportul ventilație/producție de dioxid de carbon în timpul exercițiului precoce prezice o capacitate funcțională slabă în insuficiența cardiacă congestivă. Heart, 76, 393-396.

Cicoira, M., Davos, CH, Florea, V., et al. (2001). Insuficiența cardiacă cronică la vârstnici foarte în vârstă: starea clinică, supraviețuirea și factorii de prognostic la 188 de pacienți cu vârsta peste 70 de ani. Am Heart J, 142, 174-180.

Scrutinio, D., Passantino, A., Lagioia, R., et al. (1998). Procentul atins din consumul maxim de oxigen la efort previzionat și cinetica recuperării consumului de oxigen după efort pentru stratificarea riscului în insuficiența cardiacă cronică. Int J Cardiol, 64, 117-124.

Myers, J., Gianrossi, R., Schwitter, J., et al. (2001). Efectul antrenamentului asupra cineticii absorbției de oxigen după exercițiu la pacienții cu funcție ventriculară redusă. Piept,

1206-1211.

Hepple, RT, Liu, PP, Plyley, MJ și colab. (1999). Cinetica absorbției de oxigen în timpul efortului în insuficiența cardiacă cronică: influența rezervei vasculare periferice. Clin Sci (Londra), 97, 569-577.

Tanabe, Y., Takahashi, M., Hosaka, Y., et al. (2000). Recuperarea prelungită a debitului cardiac după efort maxim la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 35, 1228-1236.

Jette, M., Heller, R., Landry, F., și colab. (1991). Program de exerciții fizice randomizat de patru săptămâni la pacienții cu funcția ventriculară stângă afectată. Circulation, 84, 1561-1567.

Lebrun, F., Lancellotti, P., & Pierard, LA (2001). Cuantificarea insuficienței mitrale funcționale în timpul efortului pe bicicletă la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 38, 1685-1692.

Pina, IL și Fitpatrick, JT (1996). Exerciții fizice și insuficiență cardiacă. O recenzie. Cufăr, 110, 1317-1327.

Genth-Zotz, S., Zotz, RJ, Sigmund, M., și colab. (2000). Studiu MIC: metoprolol la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară până la moderată: efecte asupra funcției ventriculare și a testelor de efort cardiopulmonar. Eur J Heart Fail, 2, 175-181.

Agarwal, AK și Venugopalan, P. (2001). Efectul benefic al carvedilolului asupra răspunsului frecvenței cardiace la efort la pacienții digitalizați cu insuficiență cardiacă în fibrilație atrială din cauza cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Eur J Heart Fail, 3, 437-440.

Gullestad, L., Manhenke, C., Aarsland, T., et al. (2001). Efectul metoprololului CR/XL asupra toleranței la efort în insuficiența cardiacă cronică - un studiu secundar al studiului MERIT-HF. Eur J Heart Fail, 3, 463-468.

Desai, MY (2001). De la Pena-Almaguer E, Mannting F. Recuperarea anormală a ritmului cardiac după exercițiu ca reflectare a unui răspuns cronotrop anormal. Am J Cardiol, 87, 1164-1169.

Bensimhon, DR, Leifer, ES, Ellis, SJ, et al. (2008). Reproductibilitatea consumului maxim de oxigen și a altor parametri de testare la efort cardiopulmonar la pacienții cu insuficiență cardiacă (din insuficiența cardiacă și un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului la efort). Am J Cardiol, 102, 712-717.

Braith, RW, Clapp, L., Brown, T., și colab. (2000). Stimularea receptivă la frecvență îmbunătățește toleranța la efort la beneficiarii de transplant de inimă. Un studiu pilot. JCardiopulm Rehabil, 20, 377-382.

Lampman, RM și Knight, BP (2000). Prescrierea antrenamentului de exerciții pentru pacienții cu defibrilatoare. Am J Phys Med Rehabil, 79, 292-297.

O'Connor, CM, Whellan, DJ, Lee, KL și colab. (2009). Eficacitatea și siguranța antrenamentului fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. JAMA, 301, 1439-1450.

Pina, IL (1995). Candidații optimi pentru transplant de inimă: este 14 numărul magic? J Am Coll Cardiol, 26, 436-437.

Whellan, DJ, O'Connor, CM, Lee, KL și colab. (2007). Insuficiența cardiacă și un studiu controlat care investighează rezultatele antrenamentului cu exerciții fizice (HF-ACTION): proiectare și justificare. Am Heart J, 153, 201-211.

Coats, AJS, Adamopoulos, S., Radaelli, A., et al. (1992). Test controlat al antrenamentului fizic în insuficiența cardiacă cronică. Circulation, 85, 2119-2131.

Belardinelli, R., Georgiou, G., Cianci, G., et al. (1995). Antrenamentul fizic îmbunătățește umplerea diastolică a ventriculului stâng la pacienții cu cardiomiopatie dilatativă. Circulation, 91, 2775-2784.

Hambrecht, R., Neibauer, J., Fiehn, E., și colab. (1995). Antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă: efecte asupra fitnessului cardiorespirator și anomalii ultrastructurale ale mușchilor picioarelor. J Am Coll Cardiol, 25, 1239-1249.

Keteyian, S., Levine, A., Brawner, CA, et al. (1996). Antrenamentul fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă: un studiu randomizat, controlat. Ann Intern Med, 124, 1051-1057.

Dubach, P., Myers, J., Dziekan, G., et al. (1997). Efectul antrenamentului de mare intensitate asupra răspunsului hemodinamic central la efort la bărbații cu funcție ventriculară stângă redusă. J Am Coll Cardiol, 29, 1591-1598.

Belardinelli, R., Georgiou, D., Cianci, G., et al. (1999). Studiu randomizat, controlat de antrenament pe termen lung cu exerciții fizice moderate în insuficiența cardiacă cronică: efecte asupra capacității funcționale, calității vieții și rezultatul clinic. Circulation, 99, 1173-1182.

Belardinelli, R., Scocco, V., Mazzanti, M., et al. (1992). [Efectele antrenamentului aerobic la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică moderată.]. G Ital Cardiol, 22, 919-930.

Radaelli, A., Coats, AJ, Leuzzi, S., et al. (1996). Antrenamentul fizic îmbunătățește controlul simpatic și parasimpatic al ritmului cardiac și al vaselor periferice în insuficiența cardiacă cronică. Clin Sci (Londra), 91 (Suppl), 92-94.

Tyni-Lenne, R., Gordon, A., Jansson, E., şi colab. (1997). Antrenamentul de anduranță a mușchilor scheletici îmbunătățește capacitatea oxidativă periferică, toleranța la efort și calitatea vieții legate de sănătate la femeile cu insuficiență cardiacă congestivă cronică secundară fie cardiomiopatiei ischemice, fie cardiomiopatiei dilatative idiopatice. Am J Cardiol, 80, 1025-1029.

Callaerts-Vegh, Z., Wenk, M., Goebbels, U., et al. (1998). Influența antrenamentului fizic intensiv asupra eliminării nitraților urinari și a nivelurilor plasmatice de endotelina-1 la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Cardiopulm Rehabil, 18, 450-457.

Reinhart, WH, Dziekan, G., Goebbels, U., et al. (1998). Influența antrenamentului asupra vâscozității sângelui la pacienții cu boală coronariană și afectare a funcției ventriculare stângi. Am Heart J, 135, 379-382.

Taylor, A. (1999). Răspunsul fiziologic la o perioadă scurtă de antrenament la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Physiother Res Int, 4, 237-249.

Sturm, B., Quittan, M., Wiesinger, GF, et al. (1999). Antrenament cu exerciții de intensitate moderată cu elemente de aerobic step la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă. Arch Phys Med Rehabil, 80, 746-750.

Keteyian, SJ, Brawner, CA, Schairer, JR, et al. (1999). Efectele antrenamentului fizic asupra incompetenței cronotrope la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 138, 233-240.

Maiorana, A., O'Driscoll, G., Cheetham, C., et al. (2000). Antrenamentul combinat de exerciții aerobice și de rezistență îmbunătățește capacitatea funcțională și forța în CHF. J Appl Physiol, 88, 1565-1570.

Meyer, K., Schwaibold, M., Westbrook, S., şi colab. (1996). Efectele antrenamentului pe termen scurt și ale restricției activității asupra capacității funcționale la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică severă. Am J Cardiol, 78, 1017-1022.

Gottlieb, SS, Fisher, ML, Freudenberger, R., et al. (1999). Efectele antrenamentului asupra performanței de vârf și a calității vieții la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. J Card Fail, 5, 188-194.

Kiilavuori, K., Naveri, H., Leinonen, H., et al. (1999). Efectul antrenamentului fizic asupra statusului hormonal și a răspunsului hormonal la efort la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică. Eur Heart J, 20, 456-464.

Hambrecht, R., Gielen, S., Linke, A., et al. (2000). Efectele antrenamentului fizic asupra funcției ventriculare stângi și rezistenței periferice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. JAMA, 283, 3095-3101.

Tyni-Lenne, R., Dencker, K., Gordon, A., și colab. (2001). Antrenamentul muscular local cuprinzător crește capacitatea de lucru aerobă și calitatea vieții și scade activarea neurohormonală la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Eur J Heart Fail, 3, 47-52.

Linke, A., Schoene, N., Gielen, S., et al. (2001). Disfuncția endotelială la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: efectele sistemice ale antrenamentului la nivelul membrelor inferioare. J Am Coll Cardiol, 37, 392-397.

Kubo, SH, Rector, TC, Williams, RE, et al. (1991). Vasodilatația dependentă de endoteliu este atenuată la pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulation, 84, 1589-1596.

Keteyian, SJ, Duscha, BD, Browner, CA și colab. (2003). Diferențele de gen între bărbați și femei în ceea ce privește mușchiul scheletic și răspunsul la antrenamentul la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 145, 912-918.

Cicoira, M., Zanolla, L., Franceschini, L., et al. (2001). Masa musculară scheletică prezice în mod independent consumul maxim de oxigen și răspunsul ventilator în timpul efortului la pacienții noncachectici cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 37, 2080-2085.

Chomsky, DB, Lang, CC, Rayos, GH și colab. (1996). Testarea de efort hemodinamică. Un instrument valoros în selecția candidaților la transplant cardiac. Circulation, 94, 3176-3183.

Gordon, A., Tyni-Lenne, R., & Jansson, E. (1999). Efectele benefice ale antrenamentului fizic la pacienții cu insuficiență cardiacă cu răspuns scăzut al debitului cardiac la efort: o comparație a două modele de antrenament. J Intern Med, 246, 175-182.

Dizekan, G., Myers, J., Goebbels, U., și colab. (1998). Efectele antrenamentului fizic asupra fluxului sanguin la nivelul membrelor la pacienții cu funcție ventriculară redusă. Am Heart J, 136, 22-30.

Adamopoulos, S., Parissis, J., Karatzas, D., et al. (2002). Antrenamentul fizic modulează citokinele proinflamatorii și sistemul solubil Fas/ligand Fas solubil la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Am Coll Cardiol, 39, 653-663.

Echt, DS, Liebson, PR, Mitchell, LB, et al. (1991). Mortalitatea și morbiditatea la pacienții cărora li se administrează encainidă, flecainidă sau placebo. Procesul de suprimare a aritmiei cardiace. N Engl J Med, 324, 781-788.

Hulley, S., Grady, D., Bush, T., şi colab. (1998). Studiu randomizat de estrogen plus progestativ pentru prevenirea secundară a bolii coronariene la femeile aflate în postmenopauză. Grupul de cercetare al studiului de înlocuire a inimii și a estrogenului/progestinului (HERS). JAMA, 280, 605-613.

Rossouw, JE, Anderson, GL, Prentice, RL și colab. (2002). Riscuri și beneficii ale estrogenului plus progestativ la femeile sănătoase aflate în postmenopauză: principalele rezultate ale studiului controlat randomizat al Women's Health Initiative. JAMA, 288, 321-333.

Giannuzzi, P., Temporelli, PL, Corra, U., et al. (1997). Atenuarea remodelării nefavorabile prin antrenament la pacienţii postinfarct cu disfuncţie ventriculară stângă: rezultate ale studiului Exercise in Left Ventricular Dysfunction (ELVD). Tiraj, 96, 1790-1797.

Giannuzzi, P., Temporelli, PL, Corra, U., et al. (2003). Efectul antiremodelare al antrenamentului pe termen lung la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică stabilă: rezultatele studiului Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF). Circulation, 108, 554-559.

McKelvie, RS, Teo, KK, Roberts, R., et al. (2002). Efectele antrenamentului cu exerciţii fizice la pacienţii cu insuficienţă cardiacă: Exercise Rehabilitation Trial (EXERT). Am Heart J, 144, 23-30.

Wielenga, RP, Huisveld, IA, Bol, E., et al. (1999). Siguranța și efectele antrenamentului fizic în insuficiența cardiacă cronică. Rezultatele studiului privind insuficiența cardiacă cronică și exercițiile fizice gradate (CHANGE). Eur Heart J, 20, 872-879.

Willenheimer, R., Erhardt, L., Cline, C., et al. (1998). Antrenamentul fizic în insuficiența cardiacă îmbunătățește calitatea vieții și capacitatea de efort. Eur Heart J, 19, 774-781.

Smart, N. și Marwick, TH (2004). Antrenamentul fizic pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă: o revizuire sistematică a factorilor care îmbunătățesc mortalitatea și morbiditatea. Am J Med, 116, 693-706.

Dracup, K., Evangelista, LS, Hamilton, MA, et al. (2007). Efectele unui program de exerciţii la domiciliu asupra rezultatelor clinice în insuficiența cardiacă. Am Heart J, 154, 877-883.

Flynn, KE, Pina, IL, Whellan, DJ și colab. (2009). Efectele antrenamentului fizic asupra stării de sănătate la pacienţii cu insuficienţă cardiacă cronică: studiu controlat randomizat HF-ACTION. JAMA, 301, 1451-1459.

Patwala, AY, Woods, PR, Sharp, L., et al. (2009). Maximizarea beneficiului pacientului de pe urma terapiei de resincronizare cardiacă cu adăugarea unui antrenament de exerciţii structurat: un studiu controlat randomizat. J Am Coll Cardiol, 53, 2332-2339.

CAPITOLUL 58

Managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu malignitate

Edward TH Yeh, Courtney L. Bickford și Yusuf Hassan

Odată cu progresele în tratamentul modern al cancerului, rezultatele pacienților s-au îmbunătățit dramatic, rezultând o durată de viață mai lungă pentru acești pacienți. Cu toate acestea, cu o supraviețuire prelungită, mai mulți pacienți cu cancer sunt expuși riscului de a dezvolta probleme cardiovasculare, inclusiv insuficiență cardiacă. În plus, strategiile preventive, inclusiv prevenirea primară a bolii aterosclerotice coronariene, ar trebui să facă parte din managementul pacienților cu cancer.3 Pacienții cu cancer dezvoltă frecvent complicații în sistemul cardiovascular. Aceste complicații pot apărea ca urmare a bolii invazive local sau a metastazelor la distanță. Sistemul cardiovascular poate fi afectat și de complicații indirecte, în special sindroame de hipervâscozitate, rezultate din tulburări mieloproliferative sau leucemii. În cele din urmă, mai multe dintre terapiile utilizate pentru tratarea cancerului, inclusiv radiațiile, chimioterapicele tradiționale și așa-numitele terapii direcționate care vizează factorii care sunt cauzali sau care promovează creșterea cancerului și metastazele, pot fi, de asemenea, toxice pentru inimă și sistemul cardiovascular (Tabelul 58-1). Acest capitol se concentrează pe terapiile tradiționale și direcționate care pot provoca insuficiență cardiacă. Complicațiile suplimentare ale terapiilor pentru cancer sunt revizuite în altă parte.4

ANTRACICLINE

Antraciclinele aprobate în prezent în Statele Unite - doxorubicina (Adriamycin), daunorubicina (Cerubidine), epirubicina (Ellence) și idarubicina (Idamicinul) - sunt componente cheie ale multor regimuri chimioterapeutice, având eficacitate demonstrată în tratamentul limfoamelor și al multor tumori cu celule solide de sân și pulmonare mici. Această clasă de agenți chimioterapeutici este, de asemenea, în mod clar cea mai cardiotoxică până în prezent: în situația acută, ei produc aritmii, disfuncție ventriculară stângă (LV) și pericardită; în situația cronică, acestea produc disfuncție VS și insuficiență cardiacă (vezi Tabelul 58-1).

Cardiotoxicitatea indusă de antracicline este de obicei legată de doză și se crede că rezultă, printre altele, din formarea de radicali liberi care dăunează miocardului.5-0 Toxicitatea antraciclinei este cel mai probabil legată de radicalii liberi de oxigen; în special, combinația de doxorubicină, fier feric și radical liber duce la deteriorarea mitocondrială și moartea celulelor miocitelor. Radicalul liber de oxigen generat prin fragmentul semichinonic al moleculei cauzează peroxidarea lipidelor și duce la deteriorarea celulelor. Acest lucru poate explica modul în care agenții chelatori, cum ar fi dexrazoxanul, funcționează ca un agent cardioprotector la pacienții cărora li se administrează doxorubicină.7 Alte autorități

consideră că un aflux mare de calciu în celulă poate fi parţial responsabil.8-10 Reglarea în jos a receptorilor p-adrenergici

TABEL 58—1 I Medicamente pentru cancer care pot provoca disfuncție ventriculară stângă sau insuficiență cardiacă

CH 58

XRT, terapie cu raze X.

la 5% dintre pacienții care au primit 400 mg/m2, la 7% până la 26% dintre pacienții care au luat 550 mg/m2 și la 18% până la 48% dintre pacienții care au primit 700 mg/m2.4,16-18

Spre deosebire de doxorubicină, epirubicina sau idarubicina pare să cauzeze o incidență mai scăzută a insuficienței cardiace.19-20 Dezvoltarea cardiomiopatiei asociate cu antracicline este influențată de factori precum doza cumulativă, administrarea intravenoasă în bolus, doze unice mai mari, antecedente de iradiere anterioară, utilizarea altor agenți concomitenți cunoscuți a avea efect phosphozumab, cardiotoxic și trassciclomidă. paclitaxel), sexul feminin, boala cardiovasculară subiacentă, vârsta (vârsta tânără și înaintată; Figura 58-1) și durata crescută de la finalizarea regimului cu antracicline.4,21-23.

Astfel, prevenirea cardiotoxicității induse de antracicline necesită scăderea concentrațiilor miocardice de antracicline și metaboliți ai acestora, ceea ce poate fi realizat prin modificarea metodei de administrare a antraciclinei (de exemplu, perfuzie continuă vs. administrare în bolus). Alte măsuri preventive includ utilizarea analogilor de antracicline (de exemplu, idarubicină, epirubicină, mitoxantronă) sau antracicline lipozomale, administrarea de agenți cardioprotectori (de exemplu, dexrazoxan) și utilizarea inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) și p-blocante (discutate mai târziu) pentru atenuarea efectului antraciclinelor. inima.4,24-26

Monitorizarea și toxicitatea antraciclinei

Funcția VS trebuie evaluată la pacienți la momentul inițial, înainte de inițierea terapiei cu antracicline și trebuie monitorizată periodic după aceea, mai ales când doza cumulativă depășește 350 până la 400 mg/m2,57,58 pentru doxorubicină sau dozele comparabile pentru celelalte antracicline. Bazându-se doar pe anamneză și pe examenul fizic, clinicienii pot rata deteriorarea semnificativă a funcției VS la un număr substanțial de pacienți. Măsurările de rutină ale troponinei nu sunt foarte predictive, cu excepția pacienților care

primesc chimioterapie în doze mari (pentru tratamentul tumorilor maligne agresive). Dintre acești pacienți, cei care vor dezvolta disfuncție VS pot fi identificați printr-un nivel crescut al troponinei I cu sensibilitate ridicată, deși precizie predictivă scăzută. Un nivel negativ de troponina I a fost unul puternic

FIGURA 58-1 Riscul de insuficiență cardiacă congestivă asociată cu doxorubicină în funcție de vârsta pacientului: Doza cumulată de doxorubicină la debutul insuficienței cardiace congestive asociate cu doxorubicină la 630 de pacienți, în funcție de vârsta pacientului (mai în vârstă sau mai mică de 65 de ani [a]). (Redesenat din Swain SM, Whaley FS, Ewer MS: Insuficiență cardiacă congestivă la pacienții tratați cu doxorubicină: o analiză retrospectivă a trei studii. Cancer 2003;97:2869.)

predictor al cărui pacienți nu ar prezenta deteriorarea funcției VS.27

AGENȚI ALCHILANȚI

Ciclofosfamidă

Ciclofosfamida este un agent alchilant utilizat în tratamentul limfoamelor, al unor tipuri de leucemii și al unor tumori solide. Spre deosebire de antracicline, cardiotoxicitatea ciclofosfamidei pare să fie legată de doza totală administrată la un moment dat, mai degrabă decât de doza cumulată. Insuficiența cardiacă asociată cu ciclofosfamidă apare la doze mari (>150 mg/kg și 1,5 g/m2/zi) la 7% până la 28% dintre pacienți.4-19-28-30 Manifestările clinice ale cardiotoxicității variază de la revărsate pericardice asimptomatice până la insuficiență cardiacă și miopericardită, care apar la 28-10 zile de la prima administrare10. ciclofosfamidă.4-19 Pe lângă doza totală, factorii de risc pentru cardiotoxicitate includ terapia anterioară cu antraciclină sau mitoxantronă și radiațiile mediastinale.19-29

Deși mecanismul precis al cardiotoxicității ciclofosfamidei este necunoscut, se teoretizează că ciclofosfamida cauzează leziuni endoteliale directe, urmate de extravazarea metaboliților toxici care duc la deteriorarea cardiomiocitelor, hemoragie interstițială și edem4,19,29-31. ischemia miocardică cauzată de vasospasmul coronarian sunt alte mecanisme propuse de cardiotoxicitate legată de ciclofosfamidă.4,19.

Ifosfamidă

Ifosfamida este un agent alchilant înrudit cu ciclofosfamida utilizat pentru a trata o varietate de afecțiuni maligne. Ca și ciclofosfamidă, ifosfamida provoacă cardiotoxicitate în funcție de doză (doze > 12,5 g/m2).4,19 Într-o revizuire retrospectivă a pacienților cu limfom avansat sau carcinom tratați cu ifosfamidă în doză mare ca parte a chimioterapiei combinate cu transplant de măduvă osoasă autologă, cardiotoxicitatea s-a dezvoltat la pacienții cu transplant de măduvă osoasă autologă. eşecul a apărut în decurs de 6 până la 23 de zile după prima doză de ifosfamidă.4,19

Deoarece ifosfamida și ciclofosfamida sunt similare structural, este probabil ca ifosfamida să poată induce insuficiență cardiacă printr-un mecanism similar. În plus, deoarece ifosfamida provoacă nefrotoxicitate, se crede că această scădere a ratei de filtrare glomerulară poate întârzia eliminarea metaboliților cardiotoxici. Alți factori, cum ar fi tulburările fluidelor, dezechilibrul acido-bazic și tulburările electrolitice legate de defectele tubulare pot contribui, de asemenea, la problemele cardiace.4,32

AGENȚI ANTIMICROTUBULULI

Docetaxel

Incidența insuficienței cardiace asociate cu docetaxel variază de la 2,3% la 8%.4,33,34 Într-un studiu în care docetaxel plus doxorubicină și ciclofosfamidă (TAC) a fost comparat cu fluorouracil plus doxorubicină și ciclofosfamidă (FAC), incidența globală a insuficienței cardiace la 55% în rândul primitorilor a fost de 55% FAC în rândul receptorilor TAC. La 70 de luni de urmărire, insuficiența cardiacă a fost raportată la 2,3% dintre beneficiarii TAC, în comparație cu 0,9% dintre subiecții FAC.4 Cu toate acestea, într-un alt studiu privind cancerul de sân, incidența insuficienței cardiace induse de docetaxel a fost mai mare (8%).4,34.

Inhibitor de proteazom

Bortezomib (Velcade) este primul inhibitor terapeutic de proteazom testat pe oameni și a fost aprobat de Administrația SUA pentru Alimente și Medicamente (FDA) pentru utilizare la pacienții cu mielom multiplu, o malignitate a celulelor B cu creșterea excesivă a celulelor plasmatice monotipice în măduva osoasă. Conceptul din spatele utilizării inhibitorilor de proteazom este că celulele maligne au proteine modificate care reglează ciclul celular, ceea ce duce la o diviziune celulară mai rapidă și, la rândul său, la o acumulare crescută de proteine deteriorate. Prin urmare, sănătatea continuă a celulei maligne, spre deosebire de celulele normale, poate fi mai dependentă de degradarea proteinelor 847 deteriorate.

Incidența exactă a insuficienței cardiace asociată cu bort-I ezomib rămâne neclară; totuși, la 669 de pacienți cu mielom multiplu care au fost tratați cu bortezomib sau dexametazonă în doză mare, incidența tulburărilor cardiace în timpul tratamentului a fost de 15% cu bortezomib și 13% cu dexa-CH 58 metazonă. 2 pacienti. Două la sută dintre pacienții din fiecare dintre grupurile de tratament au dezvoltat insuficiență cardiacă. Mecanismul insuficienței cardiace asociat cu bortezomib este necunoscut, dar s-a propus că bortezomibul poate provoca cardiotoxicitate prin inhibarea proteazomului.4,36.

eu n>

AGENȚI TERAPEUTICI ȚINTĂ *

Si.

Tratamentul afecțiunilor maligne s-a schimbat dramatic odată cu apariția așa-numitelor terapii țintite. În comparație cu agenții chimioterapeutici tradiționali care vizează procesele

celulare de bază care sunt prezente în majoritatea celulelor, agenții mai noi vizează factori care sunt dereglați în mod specific în celulele canceroase. Se anticipa că această abordare ar reduce o serie de efecte toxice care afectează chimioterapicele standard (alopecie, toxicitate gastrointestinală, mielotoxicitate) și, în același timp, ar trata cancerul mai eficient. În cea mai mare parte, aceste obiective au fost atinse; cu toate acestea, o serie de preocupări cu privire la cardiotoxicitate au apărut pentru unii agenți.

Înainte de a discuta despre aceste terapii și efectele lor toxice, este important să înțelegem acești agenți și cum funcționează. Majoritatea agenților terapeutici țintiți pentru cancer inhibă activitatea tirozin kinazelor (Tabelul 58-2).37 Tirozin kinazele atașează grupările fosfat la reziduurile de tirozină ale altor proteine, modificând astfel activitatea, localizarea subcelulară sau rata de degradare a proteinei. În celula normală, aceste tirozin kinaze de tip sălbatic (adică normale) joacă multe roluri în reglarea funcțiilor celulare de bază. Cu toate acestea, în leucemii și cancere, gena care codifică tirozin kinaza cauzală este fie amplificată (care duce la supraexpresie), fie mutată (care duce la o stare activată constitutiv), ceea ce conduce la proliferarea celulelor clonale canceroase sau blochează moartea normală a acestora. Inhibarea acestor kinaze ar putea apoi să întârzie proliferarea celulară sau să induce moartea celulei sau ambele. Cardiotoxicitatea apare atunci când kinaza normală (prezentă în cardiomiocite), care este de asemenea inhibată de agent, joacă un rol central în menținerea homeostaziei cardiomiocitelor. În unele cazuri, cardiotoxicitatea acestor medicamente poate fi previzibilă, dar în majoritatea cazurilor cardiotoxicitatea nu este previzibilă. Acest lucru se datorează faptului că kinaza țintită nu a fost cunoscută pentru a oferi o funcție de întreținere în miocitul cardiac sau din cauza efectelor „în afara țintei" (de exemplu, inhibarea tirozin kinazelor, altele decât cele pe care medicamentul a fost proiectat să le ținte). Majoritatea inhibitorilor de tirozin kinazei concurează cu adenozin trifosfatul pentru legarea la un buzunar al kinazei care este moderat conservat în multe tirozin kinaze. Mai mult de 90 de tirozin kinaze au fost identificate până acum. Cele două clase majore de tirozin kinaze sunt receptor tirozin kinaze (RTK), care au un domeniu extracelular de legare a ligandului și un domeniu intracelular kinazei care este responsabil pentru semnalizarea celulelor și tirozin kinaze nonreceptoare (NRTK) care sunt localizate în interiorul celulei.38 Tirozin kinazele sunt importante în transformarea și diferențierea celulelor maligne. În plus, există dovezi pentru rolul tirozin kinazelor în angiogeneza tumorală.39 Activarea tirozin kinazelor poate fi implicată în multe tipuri de cancer, cum ar fi leucemiile sau tumorile solide, în care mutația genică poate duce la supraexprimarea kinazei și duce la o stare activată constitutiv, conducând la proliferarea celulelor canceroase și prevenind apoptoza.

TABELUL 58-2

Țintele tirozin kinazei în tulburările hematologice maligne și tumorile solide

*ABL, Abelson tirozin kinaza; aCML, leucemie mieloidă cronică atipică; ARG, gena înrudită cu Abl (ABL2); ALK, kinaza limfomului anaplazic; c-FMS, ***; c-KIT, receptor al factorului de celule stem; c-MET, receptorul factorului de creștere al hepatocitelor; EGFR, receptor al factorului de creștere epidermic; FGFR, receptor al factorului de creștere a fibroblastelor; FLT3, tirozin kinaza 3 asemănătoare Fms; HER2, EGFR-2 uman; JAK2, Janus kinaza 2; NTRK, kinaza receptorului neurotrofinei; PDGFR, receptor al factorului de creștere derivat din trombocite; RET, proto-oncogene ret; SYK, tirozin kinaza splinei; VEGFR, receptorul factorului de creștere endotelial vascular.

Primele terapii țintite molecular, trastuzumab (Herceptin) și imatinib (Gleevec), sunt tipice pentru cele două clase generale de inhibitori ai tirozin kinazei: (1) anticorpi monoclonali umanizați care vizează receptorii factorilor de creștere de pe suprafața celulei canceroase (trastuzumab) și (2) inhibitori cu molecule mici, fie ai receptorilor căii intracelulare ai celulei canceroase, fie care reglează calea de creștere a celulelor intracelulare. Toate denumirile generice ale anticorpilor monoclonali se termină cu „-mab", iar toate denumirile generice ale inhibitorilor cu molecule mici se termină cu „-nib".

Trastuzumab

Trastuzumab, un anticorp monoclonal recombinant umanizat, a fost primul anticorp monoclonal anti-cancer țintit aprobat de FDA. Trastuzumab a fost aprobat pentru tratamentul cancerului de sân pozitiv al receptorului 2 al factorului de creștere epidermic metastatic (ErbB2). Supraexprimarea receptorului ErbB2 a fost asociată cu tumori mai slab

diferențiate, rate mai mari de metastaze și supraviețuire mai scurtă.38 Trastuzumab se leagă de domeniul extracelular al ErbB2, care inhibă creșterea și provoacă apoptoza celulelor tumorale care exprimă ErbB2. Deși trastuzumab este foarte bine tolerat în ceea ce privește profilul efectelor secundare, insuficiența cardiacă a fost raportată. Incidența globală a trastuzumabului variază în literatură de la 2%-28%. Incidența disfuncției cardiace variază de la 2%-7% când trastuzumab este utilizat ca monoterapie, 2%-13% când trastuzumab este utilizat în asociere cu paclitaxel și până la 27% când trastuzumab este utilizat concomitent cu antracicline plus ciclofosfamidă. de cardiotoxicitate a fost de 28%.28 Factorii de risc citați pentru CMP indusă de trastuzumab includ vârsta > 50 de ani, fracția de ejecție a ventriculului stâng limită (FEVS) înainte de tratament, istoricul bolilor cardiovasculare, secvența în care se administrează chimioterapia și tratamentul anterior cu antracicline (doze cumulate >300 mg/m2).20-31.

Mecanismul de toxicitate

Deleția receptorului 2 al factorului de creștere epidermică uman (ErbB) este letală la șoareci în gestație, deoarece ventriculul stâng nu se formează corect. Șoarecii cu deleția specifică cardiacă a ErbB2, după ce dezvoltarea cardiacă a fost completă, au fost viabili. Cu toate acestea, acești șoareci au dezvoltat cardiomiopatie dilatată pe măsură ce îmbătrâneau și au avut o supraviețuire mai scurtă atunci când au fost supuși supraîncărcării de presiune indusă de bandajul aortic. Activarea ErbB2 indusă de Neuregulin-1 în cardiomiocite activează căile receptorilor extracelular kinazei (ERK) și fosfoinozitid 3-kinazei (PI3K)/protein kinazei B (Akt) care promovează proliferarea cardiomiocitelor în timpul dezvoltării și supraviețuirea cardiomiocitelor la vârsta adultă. Apoptoza cardiomiocitelor în inimile cu deficit de ErbB2 nu a fost crescută semnificativ; cu toate acestea, expresia proteinei antiapoptotice Bcl-X a fost crescută. Astfel, inhibarea semnalizării ErbB2 pare să ducă la disfuncție și moarte atât în celulele canceroase de sân care supraexprimă receptorul ErbB2, cât și în cardiomiocite normale (adică, toxicitate „la țintă").38-45-47.

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin) este un anticorp monoclonal care recunoaște toate izoformele factorului de creștere endotelial vascular, blocând astfel activarea kinazei și angiogeneza tumorii. Bevacizumab a fost primul inhibitor al angiogenezei care a fost disponibil clinic în Statele Unite; a fost foarte eficient în tratarea cancerului colorectal și este acum aprobat pentru utilizare în combinație cu terapia pe bază de 5-fluorouracil pentru carcinomul colorectal metastatic.48 Hipertensiunea arterială este un efect advers frecvent la pacienții tratați cu bevacizumab, cu o incidență generală raportată că variază de la 4% la 35%.4 Faptul că bevacizumab provoacă inhibarea tensiunii arteriale necontrolate și semnalul hipertensiunii arteriale este important, deoarece factorul de creștere endotelial (VEGF) și receptorul factorului de creștere endotelial vascular (VEGFR) au fost implicați ca principalele mecanisme care stau la baza insuficienței cardiace.38 Incidența insuficienței cardiace în rândul pacienților care iau bevacizumab variază de la 1,7% la 3%.4 Conform

informațiilor de prescriere, insuficiența cardiacă s-a dezvoltat la 1,7% dintre pacienții tratați cu trizumab clinic. În plus, două studii clinice de fază III au demonstrat că rata insuficienței cardiace în afecțiunile tratate cu bevacizumab a fost de 2,2% până la 3%.49,50

Imatinib

Primul inhibitor de molecule mici vizat care a fost utilizat cu succes în afecțiunile maligne a fost imatinib (Gleevac). Acest agent inhibă activitatea proteinei de fuziune, Bcr-Abl, care provine din translocarea cromozomială care creează cromozomul Philadelphia și este factorul cauzal în aproximativ 90% din cazurile de leucemie mieloidă cronică și unele cazuri de leucemie limfoblastică acută cu celule B. Această translocare creează o protein kinază activă constitutiv care conduce la proliferarea și inhibă apoptoza în celulele stem din măduva osoasă, ceea ce duce la leucemii. Imatinib a schimbat dramatic managementul și prognosticul leucemiei mieloide cronice; remisii susținute au fost raportate la peste 90% dintre pacienți după 5 ani de tratament inițial. Cu toate acestea, s-a raportat că imatinib provoacă insuficiență cardiacă.51 Spre deosebire de trastuzumab, cardiotoxicitatea imatinibului a fost surprinzătoare deoarece c-Abl, kinaza exprimată în toate celulele, inclusiv cardiomiocite, nu era cunoscută pentru a juca un rol în menținerea viabilității cardiomiocitelor. În cardiomiocite, inhibarea c-Abl a condus la activarea răspunsurilor la stres, culminând cu disfuncție mitocondrială marcată și moarte celulară (Figura 58-2).

Deși incidența disfuncției VS cu imatinib nu este cunoscută cu precizie, edemul periferic este observat relativ frecvent, cu o incidență raportată de până la 86%, iar alți 12% până la 21% dintre pacienți se plâng de dispnee, conform prospectului. O versiune recent reproiectată a imatinibului, WBZ-4, a fost concepută pentru a inhiba c-KIT fără a inhiba Abl și s-a dovedit a fi la fel de eficientă ca imatinib împotriva tumorilor stromale gastrointestinale, cu un risc semnificativ mai mic de tulburări cardiace.52

Terapia cu imatinib ca factor cauzal al insuficienței cardiace este relativ mai puțin frecventă și apare în principal la pacienții vârstnici cu afecțiuni cardiace preexistente. În consecință, pacienții cu a

FIGURA 58-2 Inhibarea țintită a tirozin kinazei poate duce la apoptoză celulară. În condiții de stres, celulele suferă un răspuns la stres reticulului endoplasmatic (ER) (numit și „răspuns desfășurat”), care poate duce la activarea căilor de moarte celulară prin protein kinaza R (PKR) - asemănătoare ER kinazei (PERK) și în cele din urmă la stoparea creșterii deteriorarea ADN-ului 34 (GADD34) - proteina fosfatază 1 (PP1) care, la rândul său, are ca rezultat un complex de inițiere a factorului eucariotic de translație, (eIF2), promovând astfel apoptoza. Stresul ER activează, de asemenea, semnalizarea kinazei N-terminale c-jun (JNK), mediată de proteina integrală de membrană a ER (IRE1) și de factorul 2 asociat receptorului factorului de necroză tumorală (TRAF2), ceea ce duce la translocarea lui Bax în membrana mitocondrială. Rezultatul este eliberarea citocromului c și colapsul potențialului membranei

mitocondriale. Salubrinal este un inhibitor cu molecule mici al răspunsului la stres ER care previne defosforilarea eIF2 și previne apoptoza printr-o cale în amonte de activarea JNK. Nonreceptor tirozin kinaza c-Abl poate acționa pentru a suprima răspunsul la stres ER indirect prin prevenirea colapsului mitocondrial sau direct printr-un mecanism încă neidentificat. Medicamentele anticancer care vizează tirozin kinazele (de exemplu, mesilatul de imatinib) pot promova apoptoza și afectarea inimii prin inhibarea c-Abl, conducând astfel la un răspuns susținut la stres ER. ROS, specii reactive de oxigen. (Redesenat din Mann DL. Terapeutică împotriva cancerului vizată: sfâșierea succesului. Nat Med 2006;12:881-882.)

Moartea celulară

istoricul afecțiunilor cardiace trebuie monitorizat îndeaproape și tratat agresiv cu terapie medicală standard (descrisă mai târziu) dacă dezvoltă simptome care sugerează insuficiență cardiacă. În general, imatinib este considerat sigur și rămâne una dintre cele mai eficiente terapii pentru leucemia mieloidă cronică.

Sunitinib

Sunitinib (Sutent) este un inhibitor oral, cu molecule mici, multițintit al receptorilor tirozin kinazei, care a fost aprobat de FDA pentru tratamentul carcinomului cu celule renale și al tumorii stromale gastrointestinale rezistente la imatinib. Sunitinib vizează VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, receptorii factorului de creștere derivați de trombocite a și |3, c-KIT, tirozin kinaza-3 (FLT-3) asemănător FMS, receptorul factor-1 stimulator de colonii și produsul proto-oncogenei ret umană (RET, cu mutații în general sucinoma tiroidiene). tolerat, într-o analiză retrospectivă a 75 de pacienți tratați cu acest agent, 8 (11%) au avut un eveniment cardiovascular și 6 (8%) au dezvoltat insuficiență cardiacă.54 Din 36 de pacienți tratați cu doza aprobată de sunitinib, 10 (28%) au avut reduceri absolute ale fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) de cel puțin 10% sau reduceri cu 10% sau mai mult de 7% (EF19). Tratamentul cu sunitinib a dus la creșteri ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice medii; 35 (47%) din 75 de persoane au dezvoltat hipertensiune arterială (tensiune arterială > 150/100 mm Hg). Atât insuficiența cardiacă, cât și disfuncția

VS se recuperează în general atunci când tratamentul cu sunitinib este întrerupt și este inițiată instituția adecvată a managementului medical (vezi discuția ulterioară).

Sunitinib a provocat leziuni mitocondriale și apoptoză a cardiomiocitelor la șoareci și la cardiomiocite de șobolan de cultură.54 Hipertensiunea indusă de sunitinib poate juca un rol important în cauzarea insuficienței cardiace, deoarece sunitinib poate inhiba un receptor tirozin kinazei care ajută la reglarea răspunsului la stresul hipertensiv la adaosul sunitinib55. poate provoca cardiotoxicitate prin inhibarea kinazei S6 ribozomale, ducând la activarea căii apoptotice intrinseci și epuizarea adenozin trifosfatului.56

DIAGNOSTICUL ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CARE PRIM AGENȚI CHIMIOTERAPEUTICI CARDIOTOXICI (vezi capitolele 36 și 37)

Pentru a detecta disfuncția cardiacă la pacienții tratați cu chimioterapie, funcția cardiacă trebuie monitorizată în mod regulat în timpul tratamentului. O evaluare de bază a FEVS trebuie obținută pentru comparație și se recomandă ca aceeași metodă să fie utilizată pentru compararea măsurătorilor în serie. Evaluarea în serie a FEVS s-a dovedit pentru prima dată a fi utilă în practica clinică de către Alexander și asociații.57 Pe baza experienței lor, au fost dezvoltați algoritmi pentru monitorizarea în serie a FEVS în timpul terapiei pe bază de antracicline.58-59 Măsurarea funcției sistolice prin evaluarea FEVS fie cu angiografie cu monitorizare multiplă (MUGA), fie cea mai frecventă metodă de diagnosticare a echocardiografiei este utilizată. cardiomiopatie indusă de chimioterapie. Imagistica cu radionuclizi a funcției VS pare să ofere rezultate comparabile cu cele ale ecocardiografiei bidimensionale în ceea ce privește monitorizarea modificărilor funcției VS.60,61 Cu toate acestea, nu este sensibilă pentru detectarea precoce a bolii cardiace preclinice (subclinice) și este influențată de contractilitate și efectele de preîncărcare/postîncărcare care duc la modificări tranzitorii. Prin urmare, alte măsurători ale funcției sistolice (de exemplu, scurtarea fracției) și ale funcției diastolice (de exemplu, raportul dintre umplerea diastolică precoce și tardivă) au fost utilizate pentru a detecta cardiotoxicitatea precoce în plus față de FEVS.60 Anomaliile la ecocardiogramele de efort pot fi un predictor mai bun al insuficienței cardiace iminente.25

Biomarkerii pot oferi, de asemenea, indicii utile despre pacienții cu risc de a dezvolta insuficiență cardiacă, precum și progresia insuficienței cardiace. Măsurătorile peptidei natriuretice cerebrale (BNP) sunt utile în diferențierea simptomelor insuficienței cardiace de cele ale cauzelor noncardiace atunci când pacienții se prezintă la camera de urgență.62 Testul este, totuși, limitat, deoarece este relativ nespecific și datorită unei game largi de valori „normale”. Funcția sistolică VS.64 După cum sa menționat în secțiunea „Monitorizarea și toxicitatea antraciclinei”, măsurarea troponinei cardiace este o modalitate foarte sensibilă de diagnosticare a leziunilor și leziunilor miocardice. Nu este surprinzător că creșterea lor persistentă este predictivă pentru un rezultat slab și dezvoltarea insuficienței cardiace la pacienții cu cancer care primesc chimioterapie.27

Biopsia endomiocardică este cea mai sensibilă metodă de depistare a cardiotoxicității antraciclinei; microscopia luminoasă dezvăluie pierderi marcate de miofibrile și

degenerescență vacuolară, iar microscopia electronică evidențiază pierderi extinse de miofilamente.65-66 Cu toate acestea, anomaliile detectate la microscopia electronică nu s-au dovedit a fi corelate în mare măsură cu riscul de apariție a insuficienței cardiace, iar aceste anomalii sunt adesea prezente la pacienții la doze cumulative asociate cu un risc crescut de insuficiență cardiacă. Din cauza naturii tehnice a procedurii și a riscurilor inerente, aceasta nu este o modalitate practică de a detecta sau monitoriza pacienții cu cardiotoxicitate cu antracicline; determinarea în serie a funcției VS, deși insensibilă, este metoda acceptată în prezent. În plus, nu orice formă de cardiomiopatie indusă de medicamente poate fi detectată în mod fiabil cu biopsia endomiocardică, în măsura în care leziunile cardiace pot fi împrăștiate.67

MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CARE PRIMEAZĂ AGENȚI CHIMIOTERAPEUTICI CARDIOTOXICI

În prezent, ghidurile Heart Failure Society of America și ale Colegiului American de Cardiologie/American Heart Association (ACC/AHA) nu conțin recomandări specifice pentru tratamentul pacienților cu ceea ce se presupune a fi insuficiență cardiacă indusă de chimioterapie. Cu toate acestea, este probabil cel mai rezonabil în acest moment să tratăm pacientul ca orice pacient cu insuficiență cardiacă nou diagnosticată, așa cum sa discutat în capitolele 45 și 46. În acest sens, este esențial să excludem alte cauze potențiale ale insuficienței cardiace (vezi Tabelul 35-2) înainte de a se presupune că chimioterapia a fost cauza. Managementul medical al pacienților cu boală în stadiul A ar trebui să se concentreze pe reducerea factorilor de risc prin controlul hipertensiunii, diabetului și hiperlipidemiei, cu scopul de a preveni remodelarea ventriculară. Tratamentul bolii în stadiile B, C și D are ca scop îmbunătățirea supraviețuirii, încetinirea progresiei bolii și atenuarea simptomelor. Pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu terminal cu simptome refractare în repaus, în ciuda terapiei medicale maxime și fără dovezi de recidivă a cancerului, ar putea fi luați în considerare pentru stimularea sincronizată, plasarea unui dispozitiv de asistență ventriculară sau transplantul cardiac. și p-blocante. Tratamentul cu agenți specifici este discutat după cum urmează.

Dexrazoxanul (Zinecard) este un captator de radicali liberi care este utilizat pentru a proteja inima de efectele secundare cardiotoxice ale antraciclinelor. Au fost efectuate mai multe studii de control randomizate pentru a examina efectele dexrazoxanului în combinație cu antracicline și toate aceste studii au arătat că dexrazoxanul este un agent cardioprotector extrem de eficient care permite doze cumulate mai mari de doxorubicină. În metaanaliza efectuată de Van Dalen și colegii,68 a fost găsit un beneficiu semnificativ statistic în favoarea dexrazoxanului pentru apariția insuficienței cardiace (risc relativ, 0,29; interval de încredere 95%, 0,20 până la 0,41). Nu s-au găsit dovezi pentru diferențe în rata de răspuns sau supraviețuire între subiecții care au luat dexrazoxan și grupul de control.

La copiii cu leucemie limfoblastică acută, Lipshultz și asociații7 au descoperit că dexrazoxanul a prevenit leziunile cardiace (așa cum se reflectă prin creșterea nivelurilor de troponina T) legate de terapia cu doxorubicină, fără a compromite eficacitatea antitumorală a doxorubicei. În acest studiu, copiii tratați numai cu doxorubicină au avut mai multe șanse

de a avea niveluri crescute de troponină T (50% față de 21%; P < 0,001) și niveluri extrem de ridicate de troponină T (32% față de 10%; P < 0,001) decât cei care au primit dexrazoxan și doxorubicină. Rata de supraviețuire fără evenimente la 2,5 ani a fost de 83% în ambele grupuri (P = .87 prin testul log-rank).7 Datele pentru copii confirmă rolul protector al dexrazoxanului la pacienții cărora li se administrează antracicline.

În prezent, totuși, ghidurile Societății Americane de Oncologie Clinică69 recomandă ca dexrazoxanul să fie luat în considerare pentru pacienții cu cancer de sân metastatic care au primit mai mult de 300 mg/m2 de doxorubicină și care pot beneficia de continuarea terapiei care conțin doxorubicină. Utilizarea dexrazoxanului poate fi luată în considerare și la pacienții adulți cu alte afecțiuni maligne care au primit mai mult de 300 mg/m2 de terapie pe bază de doxorubicină; cu toate acestea, trebuie avută prudență în utilizarea dexrazoxanului în situații în care s-a dovedit că terapia pe bază de doxorubicină îmbunătățește supraviețuirea.

Antagoniști neurohormonali (vezi capitolele 45 și 46)

P-blocante. Până în prezent, au existat patru serii de cazuri în care cercetătorii au evaluat beneficiul p-blocantelor în tratamentul cardiomiopatiei induse de antracicline.4,70-73 Într-un studiu, beta-blocantele au îmbunătățit fracția de ejecție a ventriculului stâng la pacienții cu cardiomiopatie indusă de antracicline. Această îmbunătățire a funcției miocardice a fost comparabilă, dacă nu mai mare decât efectele benefice observate cu utilizarea beta-blocantelor în cardiomiopatia dilatată idiopatică (Figura 58-3).72 Dintre p-blocante, carvedilolul poate avea avantaje terapeutice față de ceilalți în cardiomiopatia indusă de antracicline, în măsura în care s-a dovedit că posedă proprietăți antioxidante. Studiu controlat cu placebo în care rezultatul principal a fost modificarea FEVS în decurs de 6 luni de la tratament, tratamentul cu carvedilol a prevenit scăderea FEVS și a prevenit disfuncția diastolică a VS.24

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei. Există unele dovezi care susțin utilizarea inhibitorilor ECA la pacienții cu cardiomiopatie indusă de antracicline.25,75,76 Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat, în care enalaprilul a fost comparat cu placebo la 135 de supraviețuitori pe termen lung ai cancerului pediatric care au avut cel puțin o anomalie cardiacă identificată în orice moment, după ce expunerea la antraciclină la antraciclină a fost demonstrată pentru a preveni expunerea la antraciclină în LV. supraviețuitori pe termen lung. Deși nu a existat nicio diferență în variabila de rezultat primară a indicelui cardiac maxim, așa cum a fost determinată de cicloergometria, rata de scădere a stresului peretelui final-sistolic VS a fost mai mare la subiecții care au luat enalapril decât la

cei care au luat placebo (-8,59 vs. 1,85 g/cm2; P = .033); reducerea a fost de 9% până în anul 5 al studiului.25 Cu toate acestea, într-un studiu observațional pe 18 copii tratați cu

enalapril pentru disfuncție VS sau insuficiență cardiacă, efectele benefice ale enalaprilului s-au diminuat după 6 până la 10 ani ca urmare a subțierii progresive a peretelui VS.76 Astfel, efectele clinice ale inhibitorilor ECA în insuficiența cardiacă sunt variabile induse de IEC. Pacienții care iau deja p-blocante și inhibitori ai ECA înainte de a primi chimioterapie ar trebui să continue să ia aceste medicamente, deoarece retragerea de la aceste medicamente poate duce la deteriorarea funcției sistolice VS.

REVERSIBILITATEA TERAPIEI CANCERULUI DISFUNCȚIEI VENTRICULARĂ STÂNGA INDUSĂ

Spre deosebire de cea cauzată de antracicline, disfuncția VS care apare cu câțiva dintre inhibitorii tirozin kinazei, inclusiv trastuzumab, imatinib și sunitinib, pare să aibă un anumit grad de reversibilitate.77 Întreruperea trastuzumabului este, în general, recomandată atunci când apare insuficiență cardiacă semnificativă clinic. Cu toate acestea, pacienții care suferă de cardiotoxicitate în timpul tratamentului cu trastuzumab își revin, în general, funcția cardiacă atunci când trastuzumab este întrerupt pe o perioadă medie de timp de 1,5 luni. ghiduri propuse pentru managementul pacienților tratați cu trastuzumab pe baza stării fizice și a FEVS.78

CONCLUZIE

Insuficiența cardiacă indusă de terapia cancerului este o problemă frecventă observată de cardiologi și oncologi. Recunoașterea și depistarea precoce a insuficienței cardiace este esențială pentru gestionarea optimă a pacienților supuși terapiei pentru cancer. Odată ce insuficiența cardiacă este identificată, acești pacienți trebuie tratați agresiv cu medicamente pentru insuficiența cardiacă, care adesea duc la inversarea insuficienței cardiace. Studiile viitoare vor aborda identificarea profilurilor genetice ale pacienților cu risc de a dezvolta insuficiență cardiacă indusă de terapia cancerului, strategiile optime de tratament și dacă terapia pentru insuficiență cardiacă poate fi întreruptă în siguranță.

REFERINȚE

Schultz, PN, Beck, ML, Stava, C., și colab. (2003). Profile de sănătate la 5836 de supraviețuitori de cancer pe termen lung. Int J Cancer, 104, 488-495.

Moser, EC, Noordijk, EM, van Leeuwen, FE, et al. (2006). Risc pe termen lung de boli cardiovasculare după tratamentul pentru limfom non-Hodgkin agresiv. Sânge, 107, 2912-2919.

Yeh, ET, Tong, AT, Lenihan, DJ și colab. (2004). Complicațiile cardiovasculare ale terapiei cancerului: diagnostic, patogeneză și management. Circulation, 109, 3122-3131.

Yeh, ET și Bickford, CL (2009). Complicațiile cardiovasculare ale terapiei cancerului: incidență, patogeneză, diagnostic și management. J Am Coll Cardiol, 53, 2231-2247.

Singal, PK, Deally, CM și Weinberg, LE (1987). Efectele subcelulare ale Adriamicinei în inimă: o revizuire concisă. J Mol Cell Cardiol, 19, 817-828.

Sinha, BK, Katki, AG, Batist, G., și colab. (1987). Formarea de radicali hidroxil stimulată de adriamicină în celulele tumorii mamare umane. Biochem Pharmacol, 36, 793-796.

Lipshultz, SE, Rifai, N., Dalton, VM, et al. (2004). Efectul dexrazoxanului asupra leziunilor miocardice la copiii tratați cu doxorubicină cu leucemie limfoblastică acută. N Engl J Med, 351, 145-153.

Olson, HM, Young, DM, Prieur, DJ și colab. (1974). Alterările electrolitice și morfologice ale miocardului la iepurii tratați cu Adriamicină. Am J Pathol, 77, 439-454.

Kusuoka, H., Futaki, S., Koretsune, Y., și colab. (1991). Modificări ale homeostaziei calciului intracelular și ale energiei miocardice în insuficiența cardiacă acută indusă de adriamicină. J Cardiovasc Pharmacol, 18, 437-444.

Holmberg, SR și Williams, AJ (1990). Modele de interacțiune între medicamentele antrachinonice și canalul de eliberare a calciului din reticulul sarcoplasmatic cardiac. Circ Res, 67, 272-283.

Gesi, M., Soldani, P., Lenzi, P., et al. (2002). Extazul în timpul expunerii la zgomot puternic induce modificări ultrastructurale dramatice ale inimii. Pharmacol Toxicol, 91, 29-33.

Ferrari, R., Bachetti, T., Confortini, R., et al. (1995). Receptorii solubili ai factorului de necroză tumorală la pacienții cu diferite grade de insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 92, 1479-1486.

Torre-Amione, G., Kapadia, S., Benedict, C., et al. (1996). Nivelurile de citokine proinflamatorii la pacienții cu fracțiune de ejecție ventriculară stângă deprimată: un raport din Studiile privind disfuncția ventriculară stângă (SOLVD). J Am Coll Cardiol, 27, 1201-1206.

Lyu, YL, Kerrigan, JE, Lin, CP și colab. (2007). Rupele duble catenare ale ADN-ului mediate de buze topoizomerazei: implicații în cardiotoxicitatea doxorubicină și prevenirea prin dexrazoxan. Cancer Res, 67, 8839-8846.

Shan, K., Lincoff, AM și Young, JB (1996). Cardiotoxicitate indusă de antraciclină. Ann Intern Med, 125, 47-58.

Wouters, KA, Kremer, LC, Miller, TL, et al. (2005). Protecția împotriva daunelor miocardice induse de antracicline: o revizuire a celor mai promițătoare strategii. Br J Haematol, 131, 561-578.

Swain, SM, Whaley, FS, Gerber, MC și colab. (1997). Cardioprotecție cu dexrazoxan pentru terapia care conține doxorubicină în cancerul de sân avansat. J Clin Oncol, 15, 1318-1332.

Von Hoff, DD, Layard, MW, Basa, P., et al. (1979). Factori de risc pentru insuficiența cardiacă congestivă indusă de doxorubicină. Ann Intern Med, 91, 710-717.

Pai, VB și Nahata, MC (2000). Cardiotoxicitatea agenților chimioterapeutici: incidență, tratament și prevenire. Drug Saf, 22, 263-302.

Gharib, MI și Burnett, AK (2002). Cardiotoxicitatea indusă de chimioterapie: practica curentă și perspectivele profilaxiei. Eur J Heart Fail, 4, 235-242.

Grenier, MA și Lipshultz, SE (1998). Epidemiologia cardiotoxicității antraciclinei la copii și adulți. Semin Oncol, 25, 72-85.

Lipshultz, SE, Alvarez, JA și Scully, RE (2008). Cardiotoxicitate asociată antraciclinei la supraviețuitorii cancerului infantil. Heart, 94, 525-533.

Swain, SM, Whaley, FS și Ewer, MS (2003). Insuficiența cardiacă congestivă la pacienții tratați cu doxorubicină: o analiză retrospectivă a trei studii. Cancer, 97, 2869-2879.

Kalay, N., Basar, E., Ozdogru, I., et al. (2006). Efectele protectoare ale carvedilolului împotriva cardiomiopatiei induse de antracicline. J Am Coll Cardiol, 48, 2258-2262.

Silber, JH, Cnaan, A., Clark, BJ, et al. (2004). Enalapril pentru a preveni declinul funcției cardiace la supraviețuitorii pe termen lung ai cancerului pediatric expuși la antracicline. J Clin Oncol, 22, 820-828.

Iarussi, D., Indolfi, P., Casale, F., et al. (2005). Cardiotoxicitatea indusă de antraciclină la copiii cu cancer: strategii de prevenire și management. Pediatr Drugs, 7, 67-76.

Cardinale, D., Sandri, MT, Colombo, A., et al. (2004). Valoarea prognostică a troponinei I în stratificarea riscului cardiac la pacienții cu cancer supuși chimioterapiei cu doze mari. Circulation, 109, 2749-2754.

Braverman, AC, Antin, JH, Plappert, MT, et al. (1991). Cardiotoxicitatea ciclofosfamidei în transplantul de măduvă osoasă: o evaluare prospectivă a noilor regimuri de dozare. J Clin Oncol, 9, 1215-1223.

Goldberg, MA, Antin, JH, Guinan, EC, et al. (1986). Cardiotoxicitatea ciclofosfamidei: o analiză a dozării ca factor de risc. Sânge, 68, 1114-1118.

Gottdiener, JS, Appelbaum, FR, Ferrans, VJ și colab. (1981). Cardiotoxicitate asociată cu terapia cu ciclofosfamidă în doze mari. Arch Intern Med, 141, 758-763.

Morandi, P., Ru fini, PA, Benvenuto, GM, et al. (2005). Toxicitatea cardiacă a chimioterapiei cu doze mari. Transplant de măduvă osoasă, 35, 323-334.

Quezado, ZM, Wilson, WH, Cunnion, RE, et al. (1993). Ifosfamida în doze mari este asociată cu disfuncție cardiacă severă, reversibilă. Ann Intern Med, 118, 31-36.

Martin, M., Pienkowski, T., Mackey, J., și colab. (2005). Docetaxel adjuvant pentru cancerul de sân cu ganglioni pozitivi. N Engl J Med, 352, 2302-2313.

Marty, M., Cognetti, F., Maraninchi, D., et al. (2005). Studiu randomizat de fază II privind eficacitatea și siguranța trastuzumabului combinat cu docetaxel la pacienții cu cancer de sân metastatic 2-pozitiv al factorului epidermic de creștere uman, administrat ca tratament de primă linie: grupul de studiu M77001. J Clin Oncol, 23, 4265-4274.

Richardson, PG, Sonneveld, P., Schuster, MW, și colab. (2005). Bortezomib sau dexametazonă în doză mare pentru mielomul multiplu recidivat. N Engl J Med, 352, 2487-2498.

Voortman, J., & Giaccone, G. (2006). Insuficiență cardiacă reversibilă severă după tratamentul cu bortezomib combinat cu chimioterapie la un pacient cu cancer pulmonar fără celule mici: raport de caz. BMC Cancer, 6, 129.

Krause, DS și Van Etten, RA (2005). Tirozin kinazele ca ținte pentru terapia cancerului. N Engl J Med, 353, 172-187.

Chen, MH, Kerkela, R. și Force, T. (2008). Mecanisme ale disfuncției cardiace asociate cu inhibitori de tirozin kinazei terapeutice pentru cancer. Tiraj, 118, 84-95.

Cohen, P. (2002). Protein kinaze – principalele ținte ale medicamentelor secolului XXI? Nat Rev Drug Discov, 1, 309-315.

Blume-Jensen, P. și Hunter, T. (2001). Semnalizarea kinazei oncogene. Nature, 411, 355-365.

Feldman, AM, Lorell, BH și Reis, SE (2000). Trastuzumab în tratamentul cancerului de sân metastatic: terapia anticancer versus cardiotoxicitate. Circulation, 102, 272-274.

Seidman, A., Hudis, C., Pierri, MK, et al. (2002). Disfuncția cardiacă în experiența studiilor clinice cu trastuzumab. J Clin Oncol, 20, 1215-1221.

Ewer, MS, Gibbs, HR, Swafford, J. și Benjamin, RS (1999). Cardiotoxicitate la pacienții cărora li se administrează trastuzumab (Herceptin): toxicitate primară, stres sinergic sau secvențial sau artefact de supraveghere? Semin Oncol, 26, 96-101.

Bird, BR și Swain, SM (2008). Toxicitatea cardiacă la supraviețuitorii cancerului de sân: revizuirea problemelor cardiace potențiale. Clin Cancer Res, 14, 14-24.

Crone, SA, Zhao, YY, Fan, L., et al. (2002). ErbB2 este esențială în prevenirea cardiomiopatiei dilatative. Nat Med, 8, 459-465.

Lee, KF, Simon, H., Chen, H., și colab. (1995). Cerință pentru receptorul de neuregulină ErbB2 în dezvoltarea neuronală și cardiacă. Nature, 378, 394-398.

Meyer, D. și Birchmeier, C. (1995). Funcții esențiale multiple ale neuregulinei în dezvoltare. Nature, 378, 386-390.

Ferrara, N., Hillan, KJ, Gerber, HP și Novotny, W. (2004). Descoperirea și dezvoltarea bevacizumabului, un anticorp anti-VEGF pentru tratarea cancerului. Nat Rev Drug Discov, 3, 391-400.

Miller, K., Wang, M., Gralow, J., şi colab. (2007). Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel singur pentru cancerul de sân metastatic. N Engl J Med, 357, 2666-2676.

Miller, KD, Chap, LI, Holmes, FA, et al. (2005). Studiu randomizat de fază III cu capecitabină în comparație cu bevacizumab plus capecitabină la pacienții cu cancer de sân metastatic tratat anterior. J Clin Oncol, 23, 792-799.

Kerkela, R., Grazette, L., Yacobi, R., et al. (2006). Cardiotoxicitatea agentului terapeutic pentru cancer imatinib mesilat. Nat Med, 12, 908-916.

Demetri, GD (2007). Reinginerirea structurală a imatinibului pentru a reduce riscul cardiac în terapia cancerului. J Clin Invest, 117, 3650-3653.

Patyna, S., Arrigoni, C., Terron, A., et al. (2008). Evaluarea nonclinică a siguranței sunitinib: un inhibitor puternic al receptorilor VEGF, PDGF, KIT, FLT3 și RET. Toxicol Pathol, 36, 905-916.

Chu, TF, Rupnick, MA, Kerkela, R., și colab. (2007). Cardiotoxicitate asociată cu inhibitorul de tirozin kinază sunitinib. Lancet, 370, 2011-2019.

Khakoo, AY, Kassiotis, CM, Tannir, N., și colab. (2008). Insuficiență cardiacă asociată cu sunitinib malat: un inhibitor al receptorilor tirozin kinazei multițintite. Cancer, 112, 2500-2508.

Force, T., Krause, DS și Van Etten, RA (2007). Mecanismele moleculare ale cardiotoxicității inhibării tirozin kinazei. Nat Rev Cancer, 7, 332-344.

Alexander, J., Dainiak, N., Berger, HJ, și colab. (1979). Evaluarea în serie a cardiotoxicității doxorubicinei cu angiocardiografie cantitativă cu radionuclizi. N Engl J Med, 300, 278-283.

Schwartz, RG, McKenzie, WB, Alexander, J., și colab. (1987). Insuficiența cardiacă congestivă și disfuncția ventriculară stângă complicând terapia cu doxorubicină. Experiență de șapte ani în utilizarea angiocardiografiei cu radionuclizi în serie. Am J Med, 82, 1109-1118.

Steinherz, LJ, Graham, T., Hurwitz, R., et al. (1992). Ghid pentru monitorizarea cardiacă a copiilor în timpul și după terapia cu antracicline: raport al Comitetului de cardiologie al grupului de studiu pentru cancerul copiilor. Pediatrie, 89, 942-949.

Ganz, WI, Sridhar, KS, Ganz, SS, et al. (1996). Revizuirea testelor pentru monitorizarea cardiomiopatiei induse de doxorubicină. Oncologie, 53, 461-470.

Ritchie, JL, Singer, JW, Thorning, D. și colab. (1980). Cardiotoxicitate cu antracicline: rezultate clinice și patologice evaluate prin fracția de ejecție a radionuclizilor. Cancer, 46, 1109-1116.

Mueller, C., Scholer, A., Laule-Kilian, K., et al. (2004). Utilizarea peptidei natriuretice de tip B în evaluarea și managementul dispneei acute. N Engl J Med, 350, 647-654.

Hassan, Y., Shapira, AR și Hassan, S. (2002). Peptidă natriuretică de tip B în insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 347, 1976-1978.

Nousiainen, T., Vanninen, E., Jantunen, E., şi colab. (2002). Peptide natriuretice în timpul dezvoltării disfuncției diastolice ventriculare stângi induse de doxorubicină. J Intern Med, 251, 228-234.

Friedman, MA, Bozdech, MJ, Billingham, ME, și colab. (1978). Cardiotoxicitate cu doxorubicină. Biopsii endomiocardice în serie și intervale de timp sistolice. JAMA, 240, 1603-1606.

Mason, JW, Bristow, MR, Billingham, ME și colab. (1978). Metode invazive și neinvazive de evaluare a efectelor cardiotoxice ale Adriamicinei la om: superioritatea evaluării histopatologice folosind biopsia endomiocardică. Cancer Treat Rep, 62, 857-864.

Yusuf, SW, Razeghi, P., & Yeh, ET (2008). Diagnosticul și managementul bolilor cardiovasculare la pacienții cu cancer. Curr Probl Cardiol, 33, 163-196.

van Dalen, EC, Caron, HN, Dickinson, HO, et al. (2008). Intervenții cardioprotectoare pentru pacienții cu cancer care primesc antracicline. Cochrane Database Syst Rev (2), CD003917.

Hensley, ML, Hagerty, KL, Kewalramani, T., et al. (2009). Actualizarea ghidului de practică clinică a Societății Americane de Oncologie Clinică din 2008: utilizarea agenților de protecție pentru chimioterapie și radioterapie. J Clin Oncol, 27, 127-145.

Fazio, S., Palmieri, EA, Ferravante, B., et al. (1998). Cardiomiopatie indusă de doxorubicină tratată cu carvedilol. Clin Cardiol, 21, 777-779.

Mukai, Y., Yoshida, T., Nakaike, R., et al. (2004). Cinci cazuri de cardiomiopatie indusă de antracicline tratate eficient cu carvedilol. Intern Med, 43, 1087-1088.

Noori, A., Lindenfeld, J., Wolfel, E., și colab. (2000). Beta-blocare în cardiomiopatia indusă de adriamicină. J Card Fail, 6, 115-119.

Shaddy, RE, Olsen, SL, Bristow, MR, și colab. (1995). Eficacitatea și siguranța metoprololului în tratamentul cardiomiopatiei induse de doxorubicină la copii și adolescenți. Am Heart J, 129, 197-199.

Oliveira, PJ, Bjork, JA, Santos, MS și colab. (2004). Protecție antioxidantă mediată de carvedilol împotriva toxicității mitocondriale cardiace induse de doxorubicină. Toxicol Appl Pharmacol, 200, 159-168.

Cardinale, D., Colombo, A., Sandri, MT, et al. (2006). Prevenirea cardiotoxicității induse de chimioterapie în doze mari la pacienții cu risc ridicat prin inhibarea enzimei de conversie a angiotensinei. Circulation, 114, 2474-2481.

Lipshultz, SE, Lipsitz, SR, Sallan, SE, et al. (2002). Terapia cu enalapril pe termen lung pentru disfuncția ventriculară stângă la supraviețuitorii cancerului infantil tratați cu doxorubicină. J Clin Oncol, 20, 4517-4522.

Ewer, MS și Lippman, SM (2005). Disfuncția cardiacă legată de chimioterapie de tip II: timpul pentru a recunoaște o nouă entitate. J Clin Oncol, 23, 2900-2902.

Keefe, DL (2002). Cardiotoxicitate asociată cu trastuzumab. Cancer, 95, 1592-1600.

CAPITOLUL 59

Debra K. Moser și Barbara Riegel

În ciuda progreselor științifice considerabile în managementul farmacologic și chirurgical al pacienților cu insuficiență cardiacă, una dintre cele mai mari provocări cu care se confruntă medicii este cum să ofere un management ambulatoriu eficient și eficient pentru acești pacienți, care are ca rezultat rezultate clinice bune. Pacienții cu insuficiență cardiacă consumă un procent disproporționat de mare din costurile asistenței medicale din cauza crizelor repetate de decompensare care necesită spitalizare sau intervenție de urgență.1-2 Se așteaptă ca această problemă să crească pe măsură ce incidența și prevalența insuficienței cardiace continuă să crească. Motivele majore pentru spitalizările care pot fi prevenite sunt lipsa de aderență a pacienților la regimurile prescrise și incapacitatea de a căuta un tratament precoce pentru agravarea simptomelor.5-6.

Conform viziunii tradiționale a relației dintre pacient și furnizorul de asistență medicală, medicul sau asistenta medicală de practică avansată prescrie un regim, iar pacientul îl urmează.7 În această viziune, eșecul regimului de a produce rezultatul dorit este de obicei pus pe seama eșecului pacientului de a urma regimul. Într-adevăr, chiar și cel mai bun plan terapeutic va eșua dacă pacienții nu îl urmează. Cu toate acestea, motivele pentru neaderarea pacientului sunt complexe. Pur și simplu acuzând pacientul pentru că nu a urmat planul prescris, clinicienii ignoră aceste complexități și trec cu vederea factorii contributivi care ar putea fi remediați prin intervenție.

Au fost identificați mulți factori care contribuie la eșecul implementării planului de tratament. Acești factori sunt legați de pacient, furnizor și sistemul de sănătate. Factorii legați de pacient pot fi adesea depășiți sau compensați prin schimbări în abordarea furnizorului de asistență medicală sau prin schimbarea sistemului de furnizare a asistenței medicale.8 Insuficiența în furnizarea de sfaturi și recomandări de către clinicieni contribuie în mod semnificativ la nerespectarea tratamentului și la rezultate slabe. caracteristici (de exemplu, depresie, tulburări cognitive, lipsa unui sistem de suport social, incapacitatea de a plăti pentru medicamente scumpe) care fac pacienții predispuși la spitalizări repetate.13-15 Astfel, pentru a înțelege de ce regimurile terapeutice eșuează, este mai util să abordați

problemele care implică pacientul, furnizorul și sistemul de îngrijire a sănătății. neaderarea și modul de abordare a acestora (Tabelul 59-1). A ști ce să se recomande și să se prescrie pacienților este important în managementul ambulatoriu, dar înțelegerea modului de a transmite aceste informații pacienților și a modului de structurare a sistemului pentru a susține aderența la tratament este și mai importantă. Astfel, accentul acestui capitol este pe aplicarea modelelor eficiente de îngrijire pentru managementul ambulatoriu.

SEMNIFICAȚIA PROBLEMEI

Aderența la tratament

Într-un raport privind aderența la terapiile pe termen lung, Organizația Mondială a Sănătății a estimat că ratele unei astfel de aderențe sunt de aproximativ 50% în țările dezvoltate și chiar mai scăzute în țările în curs de dezvoltare.8 Consecințele săracului

TABEL 59—1 I Acțiuni pentru creșterea conformității cu prevenirea

și Recomandări de tratament

Acțiuni ale Pacienților

Pacienții trebuie să se angajeze în comportamente esențiale de prevenire și tratament.

Decideți să controlați factorii de risc.

Negociați obiectivele cu furnizorul.

Dezvoltați abilități pentru adoptarea și menținerea comportamentelor recomandate.

Monitorizați progresul către obiective.

Rezolvați problemele care blochează atingerea obiectivelor.

Pacienții trebuie să comunice cu furnizorii despre serviciile de prevenire și tratament.

Acțiuni ale Furnizorilor

Furnizorii trebuie să promoveze comunicarea eficientă cu pacienții.

Furnizați mesaje clare și directe despre importanța unui comportament sau a unei terapii.

Includeți pacienții în deciziile privind obiectivele de prevenire și tratament și strategiile aferente.

Încorporați strategii comportamentale în consiliere.

Furnizorii trebuie să documenteze și să răspundă la progresul pacienților către obiective.

Creați o practică bazată pe dovezi.

Evaluați conformitatea pacienților la fiecare vizită.

Dezvoltați sisteme de memento pentru a asigura identificarea și urmărirea stării pacientului.

Acțiuni ale organizațiilor de îngrijire a sănătății

Organizațiile de îngrijire a sănătății trebuie să dezvolte un mediu care să susțină intervențiile de prevenire și tratament.

Furnizați sisteme de urmărire și raportare.

Oferiți educație și formare pentru furnizori.

Asigurați o rambursare adecvată pentru alocarea timpului pentru toți profesioniștii din domeniul sănătății.

Organizațiile din domeniul sănătății trebuie să adopte sisteme pentru a încorpora rapid și eficient inovațiile în practica medicală.

Strategii specifice

Înțelegeți rațiunea, importanța angajamentului.

Dezvoltați abilitățile de comunicare.

Utilizați sisteme de memento.

Utilizați abilitățile de auto-monitorizare.

Dezvoltarea abilităților de rezolvare a problemelor; utilizați rețelele de suport social.

Definiți propriile nevoi pe baza experienței.

Validați rațiunea pentru a continua să urmați recomandările.

Strategii specifice

Oferiți instrucțiuni verbale și scrise, inclusiv justificarea tratamentelor. Dezvoltați abilități de comunicare/consiliere.

Utilizați strategii de personalizare și contractare.

Negociați obiective și un plan.

Anticipați barierele în calea conformității și discutați soluții.

Folosiți ascultarea activă.

Dezvoltați strategii multicomponente (de exemplu, cognitive și comportamentale).

Determinarea metodelor de evaluare a rezultatelor.

Utilizați auto-raport sau date electronice.

Utilizați urmărirea telefonică.

Strategii specifice

Dezvoltați instruire în știința comportamentului, amenajarea biroului pentru tot personalul.

Folosiți mementouri pentru programare prealabilă.

Utilizați urmărirea telefonică.

Programează programul de birou seara/weekend.

Oferiți consiliere de grup/individuală pentru pacienți și familii.

Dezvoltarea sistemelor bazate pe computer (fișe medicale electronice).

Necesită cursuri de formare continuă în comunicare, consiliere comportamentală.

Dezvoltați stimulente legate de rezultatele dorite pentru pacient și furnizor.

Includeți managementul cazurilor de îngrijire medicală.

Implementarea profilului pacientului din farmacie și sisteme de revizuire a retragerii.

Utilizați stocarea transmisiei electronice a datelor auto-monitorizate ale pacientului. Obțineți date pacientului despre comportamentul stilului de viață înainte de vizită.

Oferiți formare continuă pentru îmbunătățirea calității.

Reproduce cu permisiunea lui Miller NH, Hill M, Kottke T, et al. Provocarea conformității pe mai multe niveluri: recomandări pentru un îndemn la acțiune. O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății. Circulation 1997;95:1085-1090, Tabelul 1.

furnizorilor de a sublinia importanța unei diete cu conținut limitat de sodiu. Deși ghidurile pentru insuficiența cardiacă subliniază în mod constant importanța restricției de sodiu, un studiu a arătat că mai puțin de 22% dintre pacienții internați pentru o exacerbare a insuficienței cardiace li s-a prescris o dietă restricționată în sodiu la externare.19 Un alt motiv poate fi incapacitatea clinicienilor de a evalua abilitățile pacienților în alegerea unei diete sărace în sodiu. A fost localizat un singur studiu în care clinicienii au evaluat abilitățile

pacientului în abilitatea de a sorta alimentele în cele cu conținut ridicat și scăzut de sodiu.25 Autorii au descoperit că doar 14% dintre pacienți cunoșteau ghidul privind restricția de sodiu și doar 58% erau capabili să citească conținutul de sodiu al etichetei. În mod clar, abordările actuale de educare a pacienților despre acest aspect important al terapiei lipsesc într-un fel.

Recunoașterea simptomelor

Conform modelului de auto-îngrijire descris în secțiunea „Paradigma de auto-îngrijire", pacienții trebuie să fie capabili să recunoască simptomele dacă doresc să-și gestioneze cu succes insuficiența cardiacă. Pacienții cu insuficiență cardiacă care sunt capabili să-și recunoască simptomele au mai mult succes în etapele ulterioare ale procesului de auto-îngrijire.26 Cu toate acestea, recunoașterea simptomelor s-a dovedit a fi slabă la majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă.13-27 În studiile atente ale recunoașterii simptomelor de către pacienți, mai puțin de 50% dintre pacienți au fost capabili să recunoască simptomele comune de înrăutățire a greutății, insuficiență cardiacă și dificultăți de respirație, inclusiv înrăutățirea în greutate, insuficiența cardiacă și dificultățile respiratorii. oboseală, iar 40% dintre pacienți nu au putut recunoaște dificultățile crescânde ale respirației.26 Dificultatea în recunoașterea simptomelor poate proveni, parțial, din eșecul furnizorilor de asistență medicală de a preda acest aspect important al îngrijirii. Puțini pacienți sunt instruiți, chiar și în timpul unei spitalizări pentru exacerbarea insuficienței cardiace, să se cântărească pentru a monitoriza starea lichidelor; majoritatea pacienților nu apreciază importanța cântăririi zilnice și, în consecință, cei mai mulți nu se cântăresc zilnic.24-28-29 Bennett și colegii30 au remarcat că automonitorizarea a fost raportată doar de pacienții care au frecventat o clinică de insuficiență cardiacă. Automonitorizarea (de exemplu, cântăriri zilnice, evaluarea edemului) aparent nu a fost accentuată la pacienții care au primit îngrijiri în alte situații.

Căutați asistență atunci când este nevoie

A ști când să solicite asistență de la un furnizor de asistență medicală și a face acest lucru sunt comportamente importante de auto-îngrijire pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Eșecul de a solicita asistență în timp util – înainte ca simptomele să escaladeze până la punctul în care este necesară spitalizarea pentru a le controla – este frecventă la pacienții cu insuficiență cardiacă. Cu toate acestea, comportamentul de căutare a îngrijirii

856 dintre pacienții cu insuficiență cardiacă este o zonă puțin studiată. Frontiero și asociații20 au descoperit că doar aproximativ jumătate dintre pacienții I au raportat că au vorbit cu medicul lor ori de câte ori au nevoie de îndrumare. Mulți pacienți așteaptă zile cu simptome care se agravează, chiar și dificultăți de respirație, înainte de a căuta îngrijire.31

CH 59 Schimbarea stilurilor de viață nesănătoase

Exercițiile fizice, limitarea consumului de alcool și renunțarea la fumat ar beneficia de mulți pacienți cu insuficiență cardiacă, dar respectarea acestor recomandări este slabă. Într-un

studiu, 67% dintre pacienți au raportat că nu fac sport în mod regulat.20 Ni și colegii32 au raportat că 30% dintre pacienți au încetat să facă exerciții după ce a fost diagnosticată insuficiența cardiacă. O pătrime dintre pacienți nu au reușit să aprecieze riscul de a consuma alcool în exces, 12% au fost fumători actuali și 21% au făcut exerciții fizice mai puțin de o dată pe lună sau niciodată. S-a observat la alte populații de pacienți că deseori medicii nu reușesc să recomande schimbarea comportamentelor nesănătoase ale stilului de viață.33

ESECUREA MODELULUI TRADIȚIONAL DE LIVRARE A SĂNĂTATELOR

Nu este cu adevărat surprinzător faptul că aderarea la tratament este slabă; mulți pacienți cu insuficiență cardiacă nu sunt în măsură să-și recunoască simptomele timpurii, iar comportamentele nesănătoase ale stilului de viață sunt frecvente, având în vedere modelul tradițional de asistență medicală. În cele mai multe cazuri, pacienții cu insuficiență cardiacă sunt tratați de clinicieni care folosesc practici obișnuite tipice modelelor tradiționale de prestare a asistenței medicale. Managementul în modelele tradiționale este caracterizat de întâlniri episodice, scurte cu furnizorii de servicii medicale și punctat de spitalizări pentru exacerbări acute ale insuficienței cardiace. Câteva aspecte ale acestui model de îngrijire tipic contribuie de fapt la ratele crescute de reinterne.10 În ciuda oportunității de a evalua îndeaproape pacienții, de a modifica terapia sub observație și de a oferi educație intensivă în timpul unei spitalizări pentru o exacerbare acută, preponderența dovezilor sugerează că managementul în timpul spitalizării este inadecvat. 10 Domeniile de îngrijire substandard care se consideră că contribuie cel mai mult la reinterne sunt lipsa educației pacientului și familiei și eșecul organizării îngrijirii de urmărire. Educația pacientului în spital este limitată; mulți pacienți primesc educație și consiliere inadecvată.9-34 Urmărirea după externarea din spital constă de obicei în câteva vizite scurte la medici în care există puțin timp pentru a aborda problemele multiple și complexe medicale, comportamentale, psihosociale, de mediu și financiare care complică îngrijirea pacienților cu insuficiență cardiacă.

Eșecul prescrierii unei terapii medicamentoase adecvate contribuie, de asemenea, în mod substanțial la rata ridicată de reinterne pentru insuficiență cardiacă. Ghidurile multiple35-38 descriu standardele pentru terapia medicală pentru insuficiența cardiacă care se bazează pe rezultatele unor studii clinice controlate ample; cu toate acestea, până la 50% până la 72% dintre pacienți încă nu primesc rețete pentru inhibitori ai ECA și alte medicamente dovedite a fi eficiente în insuficiența cardiacă, nu le primesc în doze adecvate sau nu primesc rețete pentru medicamente precum blocantele canalelor de calciu care pot avea efecte nocive în insuficiența cardiacă.12,39-41. pentru insuficienta cardiaca nu este inca raspandita.

Deoarece aceste probleme trebuie abordate pentru a îmbunătăți rezultatele insuficienței cardiace și din cauza incidenței în creștere, a prevalenței și a costurilor economice ale insuficienței cardiace, multe autorități au recomandat ca modelele actuale de tratament ale îngrijirii fragmentate, în care episoadele acute în spital sunt frecvente, să fie schimbate în

modele de îngrijire multidisciplinară cuprinzătoare, integrate de experți. pacientul, furnizorul și factorii de sistem care contribuie la neaderarea vor fi abordați.

MANAGEMENTUL INSUFICIENTEI CARDIACA

Majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă caută atenția furnizorilor de asistență medicală deoarece experimentează simptome îngrijorătoare. Cele mai frecvente simptome ale insuficienței cardiace sunt manifestările de supraîncărcare de volum, inclusiv dificultăți de respirație, oboseală, edem periferic și dificultăți de somn, care afectează foarte mult calitatea vieții pacienților.43 Aceste simptome sunt deosebit de împovărătoare, deoarece pacienții cu insuficiență cardiacă sunt de obicei vârstnici și au adesea mai multe afecțiuni comorbide, prescripții multiple de medicamente, preocupări psihosociale, constrângeri fizice, constrângeri sociale, izolate și fizice ale pacienților13. afectate cognitive și deprimate.13,44-48

Simptomele insuficienței cardiace, deși împovărătoare, sunt adesea subtile inițial și pot fi confundate cu semnele de îmbătrânire normală sau cu efecte secundare ale medicamentelor.49 Din cauza subtilității simptomelor timpurii, pacienții au nevoie de acces la experți cu care să-și poată discuta întrebările și preocupările. Sortarea diferitelor simptome și gestionarea regimului de medicație complex necesită o bază de cunoștințe specializate pe care medicii generaliști ar putea să nu o fi stăpânit.50

Complexitățile îngrijirii insuficienței cardiace sunt potrivite pentru managementul bolii, care, prin definiție, implică reproiectarea practicii cu o disponibilitate sporită a experților, utilizarea ghidurilor bazate pe dovezi, educație și consiliere îmbunătățite și utilizarea rezultatelor monitorizate pentru a îmbunătăți procesele de îngrijire. S-a demonstrat că managementul bolii (1) îmbunătățește cunoștințele despre insuficiența cardiacă; (2) să faciliteze schimbarea comportamentului de sănătate care îmbunătățește îngrijirea de sine, inclusiv aderarea la tratament și gestionarea simptomelor; și (3) îmbunătățirea rezultatelor clinice, cum ar fi rate mai mici de reinterne, costuri mai mici de spitalizare și rate mai scăzute de mortalitate.51-60

Începând cu anii 1980, când a fost testat primul program de management al insuficienței cardiace, au fost efectuate peste 50 de studii publicate pentru a testa efectele îngrijirii de specialitate a insuficienței cardiace oferite într-un model de management al bolii. Deși fiecare program este diferit, toate programele includ îngrijire care reflectă o abatere semnificativă de la prestarea tradițională de îngrijire episodică. Aceste programe pot fi clasificate pe scară largă în două tipuri: (1) clinici pentru insuficiență cardiacă și (2) îngrijire pentru insuficiență cardiacă furnizată la domiciliu sau la domiciliu. În plus, există și alte programe specifice insuficienței cardiace care nu îndeplinesc criteriile programelor de management al bolii. Deși aceste abordări nu sunt managementul bolii în adevăratul sens, unii autori s-au referit la ele ca management al bolii, iar unii au fost eficiente în îmbunătățirea rezultatelor la pacienții cu insuficiență cardiacă.61-63.

Clinicile de insuficiență cardiacă sunt programe de management al bolilor în care serviciul este furnizat în primul rând într-o clinică ambulatorie; pacienții vin la clinică pentru a primi îngrijiri de la practicieni cu experiență în insuficiență cardiacă. Programele care furnizează îngrijire pentru insuficiență cardiacă în sau la domiciliu includ o varietate de abordări de gestionare a bolii, toate care implică îngrijire specifică insuficienței cardiace, care este furnizată în principal la domiciliul pacientului; îngrijirea poate fi acordată prin telefon, personal sau prin ambele mijloace. Multe dintre aceste programe adoptă o abordare de management de caz. În acest grup de studii sunt incluse exemple de îngrijire multidisciplinară adevărată, în care experți din trei sau mai multe discipline lucrează în colaborare pentru a oferi îngrijiri de specialitate pentru insuficiența cardiacă.

Deși câteva studii au demonstrat un efect neutru sau negativ al programelor de management al insuficienței cardiace, majoritatea acestor programe, indiferent de tip, au dat rezultate pozitive.51-60 Meta-analizele au confirmat că în majoritatea studiilor, pacienții care sunt îngrijiți în aceste programe experimentează mai puține reinterne, suportă costuri mai mici de îngrijire a sănătății și, în multe cazuri, au o supraviețuire mai lungă a pacienților (T. a îmbunătățit starea funcțională și a simptomelor și se bucură de o calitate mai bună a vieții decât înainte de intervenție și în comparație cu pacienții tratați cu îngrijirea obișnuită.54-56-57.

Managementul insuficienței cardiace la populații speciale (vezi și capitolul 49)

În mod surprinzător, puțini anchetatori au testat abordări de gestionare a bolii la populații vulnerabile de pacienți, cum ar fi populațiile minoritare, imigranții sau sărace sau populațiile de culoare. Într-o revizuire sistematică a intervențiilor privind bolile cardiovasculare, au fost identificate doar șapte studii în populații vulnerabile cu insuficiență cardiacă. Această lipsă de cercetare este surprinzătoare, în măsura în care semnificativ mai mulți afro-americani decât pacienți albi sunt spitalizați pentru insuficiență cardiacă.65 Prevalența și incidența insuficienței cardiace par a fi mai scăzute în rândul populațiilor hispanice decât în rândul populațiilor afro-americane și albe, dar ratele de spitalizare pot fi mai mari. Alexander și colegii66 au descoperit că procentul de pacienți internați din nou pentru insuficiență cardiacă sau alte cauze, numărul total de zile de spitalizare și costurile totale ale spitalului au fost toate semnificativ mai mari pentru pacienții hispanici decât pentru pacienții albi non-hispanici; Pacienții hispanici au fost mai susceptibili de a fi internați de mai multe ori. Se știe puțin sau nimic despre locuitorii nativilor americani și asiatici din Pacificul din Statele Unite.

Studiile incluse într-o revizuire sistematică65 au fost un subset al unora dintre studiile majore de management al bolii, alese dacă au inclus o proporție semnificativă de pacienți afro-americani. Artinian și asociații67 au înrolat 18 pacienți, dintre care 65% erau afro-americani. Benatar și asociații68 au înrolat 216 pacienți, dintre care 186 (86%) erau afro-americani. DeWalt și colegii de muncă69 au înrolat 25 de pacienți, dintre care 15 (60%) erau afro-americani cu alfabetizare slabă. Naylor și colegii70 au înrolat 239 de pacienți, dintre care 86 (36%) erau afro-americani. Rich și asociații71 au înrolat 282 de pacienți, dintre care 155 (55%) erau afro-americani. Sisk și colegii de muncă72 au înrolat 406

pacienți, dintre care 187 (46%) erau afro-americani și 134 (33%) erau hispanici. În cele din urmă, O'Connell și asociații73 au înrolat 35 de pacienți indigenți, dintre care 18 (51%) erau hispanici, într-o evaluare pretest/posttest a managementului de caz pentru insuficiență cardiacă.

După ce Davis și colegii de muncă65 și-au finalizat revizuirea, Riegel și colegii74 au publicat raportul unui studiu randomizat, controlat, care a testat o abordare de gestionare a bolii pe bază de telefon, care sa dovedit anterior a fi eficientă în populația generală, la un eșantion de pacienți hispanici. Pacienții autoidentificați ca hispanici care au fost internați cu insuficiență cardiacă cronică au fost înscriși și repartizați aleatoriu pentru a primi fie apeluri telefonice de la manageri de caz de asistente medicale bilingve/biculturale timp de 6 luni (n = 69) sau îngrijire obișnuită (n = 65). În mod surprinzător, intervenția nu a avut niciun efect asupra ratei de spitalizare, a calității vieții sau a depresiei în acest eșantion. În comparație cu rezultatele lui Sisk și colegii72 — singurul alt studiu controlat randomizat cu o proporție semnificativă de pacienți hispanici — metoda Riegel și colegii au redus efectiv rata de reinterne (143 de spitalizări în rândul pacienților care primesc apeluri telefonice față de 180 de spitalizări în rândul pacienților care au primit îngrijiri obișnuite la 12 luni). Cu toate acestea, doar 33% din populația Sisk și a colegilor de muncă erau hispanici, iar rezultatele nu au fost analizate în funcție de rasă sau etnie. Riegel și colegii au sugerat că ar putea fi necesară o abordare diferită la diversitatea culturală, vârstnicii, funcțional

grupuri compromise, slab educate sau neaculturate. 857 Acesta este în mod clar un domeniu în care sunt necesare cercetări suplimentare.

PUNEREA ÎN PRACTICĂ MANAGEMENTUL INSUFICIENȚEI CARDIACA

CH 59 În ciuda superiorității managementului ambulatoriu al insuficienței cardiace, doar o minoritate dintre pacienții cu insuficiență cardiacă primesc îngrijire prin aceste modele de furnizare de îngrijiri. Presupunând că neaderarea este rezultatul unor factori legați de pacient, furnizor și sistemul de îngrijire a sănătății, un efort concertat de a influența fiecare dintre aceste componente va avea cele mai bune șanse de a îmbunătăți rezultatele în această populație de pacienți provocatoare. Programele de management al insuficienței cardiace se adresează fiecăruia dintre aceste trei domenii. Factorii pacienților sunt evaluați și abordați, furnizorii lucrează dintr-o bază de cunoștințe și un cadru care asigură îngrijirea adecvată, iar sistemul de furnizare a îngrijirii a fost modificat pentru a produce rezultate optime. Astfel, pacienții corespunzători ar trebui îndrumați către aceste programe de management atunci când este posibil. Cu toate acestea, aceste programe de management nu sunt disponibile pentru majoritatea pacienților și furnizorilor. În astfel de cazuri, este posibil ca furnizorii să utilizeze principiile managementului insuficienței cardiace în practica lor (Caseta 59-1). Un furnizor individual va avea dificultăți în utilizarea principiilor de management al bolii singur; prin urmare, o echipă de asistente medicale de practică avansată este sugerată și descrisă mai târziu în secțiunea „Îngrijire oferită de echipa de asistente medicale de practică avansată”. Un prim pas vital în implementarea managementului insuficienței cardiace este înțelegerea și promovarea autoîngrijirii pacientului.

Paradigma auto-îngrijirii

Clinicienii au acceptat cu mult timp în urmă ideea auto-îngrijirii pacienților cu diabet zaharat. Ei au acceptat mult mai lent pentru pacienții cu alte tipuri de boli cronice, în ciuda dovezilor convingătoare că promovarea abilităților de autoîngrijire ale pacienților are ca rezultat rezultate îmbunătățite.75-77 Îngrijirea de sine este procesul în care pacienții, adesea cu ajutorul familiilor lor sau al altui îngrijitor, participă la propria îngrijire (Figura 59-1). Îngrijirea de sine este fundația pe care se construiește gestionarea cu succes a insuficienței cardiace. Termenii de autoîngrijire, autogestionare, aderență și cunoaștere sunt adesea folosiți în mod interschimbabil, dar fiecare are un înțeles distinct.78 Investigatorii au măsurat adesea aderarea la regim sau cunoștințele și le numesc „îngrijire de sine".24 În alte studii, cunoștințele sunt presupuse a fi suficiente pentru autoîngrijire de către autorii care ignoră faptul că cunoașterea este necesară, dar nu este suficientă pentru clinicieni. autoîngrijire, astfel încât să poată ajuta pacienții să participe eficient la ea.

Procesul de auto-îngrijire include atât componente de întreținere, cât și de management.80 O presupunere a auto-îngrijirii este că pentru pacienții cu insuficiență cardiacă pentru a avea succes în auto-îngrijire, aceștia trebuie să se angajeze în comportamente care îi vor ajuta să rămână stabili fiziologic (de exemplu, o dietă cu conținut scăzut de sodiu) și trebuie să adere la regimul prescris, care este întreținerea de auto-îngrijire. De asemenea, trebuie să ia decizii cu privire la modul de abordare a semnelor și simptomelor atunci când acestea apar (de exemplu, luați diuretic suplimentar dacă greutatea crește cu 1,4 kg într-o săptămână), ceea ce reprezintă managementul auto-îngrijirii. Procesul de autoîngrijire constă din etapele ilustrate în Figura 59-1. Un factor major care influențează abilitățile pacienților în activitățile de gestionare a auto-îngrijirii este autoeficacitatea sau încrederea în capacitatea cuiva de a efectua auto-îngrijirea.80

Etapa 1 a procesului de auto-îngrijire, întreținerea, implică monitorizarea simptomelor și aderarea la tratament. Întreținerea de auto-îngrijire implică respectarea sfatului furnizorilor de îngrijire a sănătății pentru a urma planul de tratament, a face alegeri sănătoase de viață și a monitoriza modificările simptomelor. Pacienții care

CH 59

Numărul de pacienți inclus

Numărul de studii Caracteristici în studii

Referință revizuită a rezultatelor studiilor revizuite

Mortalitatea de orice cauză (14 studii):

20% reducere, 95% CI = 0,08-0,31

Telemonitorizarea (RR = 0,62; 95% CI = 0,45-0,85) a fost mai benefică decât suportul telefonic structurat (RR = 0,85; 95% CI = 0,72-1,01)

Admiteri pentru toate cauzele (8 studii):

Niciun beneficiu de telemonitorizare (RR = 0,98; 95% CI = 0,84-1,15) sau asistență telefonică structurată (RR = 0,94; 95% CI = 0,87-1,02)

Admiteri pentru insuficiență cardiacă (9 studii):

Niciun beneficiu de telemonitorizare (RR = 0,86; 95% CI = 0,57-1,28) sau asistență telefonică structurată (RR = 0,78; 95% CI = 0,68-0,89).

QOL, cost și acceptabilitate:

Îmbunătățirea semnificativă a QOL în 3 din 6 studii

Costuri mai mici de îngrijire a sănătății în 3 din 4 studii de intervenții structurate de asistență telefonică

Acceptabil pentru pacienți în 3 din 4 studii

Concluzii

Programele de monitorizare de la distanță sunt benefice pentru unele rezultate clinice de sănătate la pacienții care locuiesc în comunitate cu insuficiență cardiacă

Gohler et al (2006)8

36 Studii (16 în Statele Unite): DMP-urile au constat în educarea pacientului (în medie, trei componente educaționale) și planul de externare (vizite programate la clinică, vizite la domiciliu sau contacte telefonice inițiate de asistentă);

Toate studiile randomizate, controlate

8341 Pacienți; 37%-99% bărbați; vârsta medie a participanților la studiu: 56-79 ani;

33%-100% NYHA clasele II-IV

Admiteri pentru toate cauzele (32 de studii):

Diferența cumulată la prima reinternare pentru toate cauzele: 8% favorizează DMP (P < 0,0001,95% CI = 0,05-0,11; NNT = 13, 95% CI = 0,09-0,20)

Diferența cumulată cu privire la rehospitalizarea ulterioară pentru toate cauzele: 19% favorizează DMP (P < 0,0001, 95% CI = 0,02-0,35; NNT = 5, 95% CI = 0,03-0,50)

Contactul personal a fost mai eficient decât contactul telefonic (diferență de risc, -10,5% vs. -3,6%)

Mortalitatea de orice cauză (30 de studii):

Diferența de mortalitate cumulata: 3% favorizează DMPs (P <.01, 95% CI = 0.01-0.05; NNT = 33, 95% CI = 0.20-1.00)

Contactul personal a fost mai eficient decât contactul telefonic (diferență de risc, -3,0% vs. -2,6%)

Studiile cu o perioadă prelungită de urmărire au arătat un efect semnificativ asupra mortalității

DMP-urile scad ratele de admitere pentru toate cauzele și mortalitatea pentru toate cauzele

Vârsta, severitatea bolii, medicația, componența echipei de intervenție, abordarea intervenției și durata urmăririi sunt legate de efectul DMP

Holland et al (2005)55

30 de studii (13 în Statele Unite): 12 studii de vizite la domiciliu, 15 studii de monitorizare fiziologică la domiciliu, cum ar fi videofon (3 studii), telefon sau corespondență (12 studii) și 3 studii de intervenții exclusiv la spital sau clinică

Toate studiile randomizate, controlate ale programelor de management multidisciplinare atât în spitale cât și în comunitate

7581 Pacienți; 27%-99% bărbați; vârsta medie a participanților la studiu: 56-86 ani;

NYHA clasele II-IV în 8 studii; medie LVEF: 22%-43%

Admiteri pentru toate cauzele (21 de studii: RR = 0,87; 95%

CI = 0,79-0,95):

Intervențiile vizite la domiciliu (RR = 0,80; 95% CI = 0,71-0,89) și intervenția de tip telefonic (RR = 0,86; 95% CI = 0,73-1,02) au redus internările pentru toate cauzele, dar nu și intervențiile spitalicești (RR = 0,99; 95% CI =

0,90-1,10)

Internari pentru insuficienta cardiaca (16 studii: RR = 0,70; 95%

CI = 0,61-0,81):

Vizită la domiciliu (RR = 0,62; 95% CI = 0,51-0,74) și intervenții de tip telefonic (RR = 0,70; 95%

CI = 0,57-0,85) a redus internările pentru insuficiență cardiacă, dar nu și intervenții în spital (RR = 0,94; 95% CI = 0,78-1,13)

Mortalitatea de orice cauză (27 de studii: RR = 0,79; 95% CI = 0,69-0,92):

Telemonitorizarea (RR = 0,49; 95% IC = 0,33-0,73) și urmărirea telefonică (RR = 0,70; 95% IC = 0,53-0,94) au redus ratele mortalității de toate cauzele, dar nu și numărul de vizite la domiciliu (RR = 0,87; 95% IC = 0,067% intervenție în spitale = 1,067) 1,00; 95% CI = 0,84-1,20)

Total internări și zile medii de internare:

Numărul total de internări (18 studii: 21,8/1000 de săptămâni-pacienți de pacienți care au primit intervenție vs. 29,0/1000 de săptămâni-pacienți pentru grupurile de control) a fost redus pentru beneficiarii de intervenție

Numărul mediu de zile de internare a scăzut cu 1,9 zile pentru beneficiarii intervenției (10 studii: 95% CI = 0,71-3,1)

Intervențiile multidisciplinare au redus ratele de spitalizări pentru toate cauzele și pentru insuficiență cardiacă și ratele de mortalitate din toate cauzele, dar cele mai eficiente au fost cele livrate, cel puțin parțial, la domiciliul pacienților prin vizite, apeluri telefonice sau televiziune.

CH 59

Managementul bolilor în insuficiența cardiacă

Numărul de

Pacienți incluși

Numărul de studii Caracteristici în studii

Referință revizuită a studiilor revizuite Rezultate Concluzii

Medicament, QOL sau stare funcțională și cost:

Utilizarea mai mare a medicamentelor cu eficacitate dovedită la beneficiarii intervenției (6 studii)

Aderență mai mare la medicamente și regimuri alimentare (5 studii)

Calitatea de muncă și starea funcțională îmbunătățită la beneficiarii intervenției (9 studii)

Economii de costuri cu intervenție (15 studii)

ACE, enzimă de conversie a angiotensinei; CHF, insuficienta cardiaca congestiva; CI, interval de încredere; BPOC, boală pulmonară obstructivă cronică; BCV, boli cardiovasculare; DMP, program de management al bolii; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; NNT, numărul necesar de tratat; NYHA, Asociația Inimii din New York; PCP, furnizor de asistență medicală primară; QOL, calitatea vieții; RR, risc relativ.

CASETA 59-1 Punerea în practică a principiilor managementului insuficienței cardiace

Înțelegeți și promovați autoîngrijirea pacientului

Evaluați și abordați factorii pacienților care afectează aderarea la regimuri și capacitatea de a se angaja în auto-îngrijire

Predați abilitățile de preferință față de cunoștințe

Includeți membrii familiei și îngrijitorii informali în educație

Identificați și vizați pacienții care prezintă un risc ridicat de respitalizare

Folosiți componente ale programelor de management pentru insuficiența cardiacă care îmbunătățesc rezultatele

Educație și consiliere individualizate, cuprinzătoare pentru pacienți și familie sau îngrijitori, în ambulatoriu

Optimizarea terapiei medicale

Urmărire vigilentă

Acces sporit la profesioniștii din domeniul sănătății

Atenție timpurie la supraîncărcarea cu lichid

Coordonarea cu alte agenții, după caz

Fie îngrijire dirijată de medic cu asistență din partea coordonatorilor de asistente medicale, fie îngrijire gestionată de asistente medicale de către asistente cardiovasculare cu practică avansată cu experiență, cu acces la un cardiolog

Utilizați strategii comportamentale pentru a crește aderarea la regim

se monitorizează în mod obișnuit au mai multe șanse să caute tratament în stadiile incipiente ale exacerbarii. Insuficiența cardiacă este notabilă pentru subtilitatea simptomelor timpurii și, prin urmare, monitorizarea simptomelor este o componentă esențială a întreținerii auto-îngrijirii.

Etapele ulterioare ale procesului de auto-îngrijire reflectă managementul, care este un proces decizional activ, iterativ, deliberat, întreprins ca răspuns la simptome.80 Managementul simptomelor este esențial pentru pacienții cu insuficiență cardiacă dacă doresc să controleze ceea ce poate fi un echilibru precar între sănătatea relativă și insuficiența cardiacă simptomatică. În managementul auto-îngrijirii, odată ce pacientul recunoaște modificări ale semnelor și simptomelor, pacientul trebuie să ia decizii cu privire la modul de răspuns.

Etapa 2, recunoașterea simptomelor, implică recunoașterea faptului că a avut loc o schimbare a semnelor sau simptomelor și că schimbarea este legată de insuficiența cardiacă. Dacă pacienții recunosc un simptom ca fiind legat de boala lor de inimă, este mai probabil să evalueze în mod corespunzător urgența acestuia și să răspundă mai rapid.81 Etapa 3, evaluarea simptomelor, este procesul prin care pacienții încearcă să facă distincția între modificările importante și neimportante ale simptomelor. Dacă un simptom este considerat important, este mai probabil ca pacientul să decidă că trebuie să ia măsuri.80 Pacienții pot trece prin aceste etape și să nu ia măsuri pentru că nu au cunoștințe despre ceea ce trebuie să facă, consideră că costurile acțiunii depășesc beneficiile, nu reușesc să înțeleagă importanța schimbării simptomelor sau cred că nu este disponibilă o strategie eficientă. Furnizorii de asistență medicală pot interveni în acest moment și pot crește

cunoștințele pacienților despre semnele și simptomele importante și îi pot educa cu privire la acțiunile adecvate de luat atunci când apar schimbări.

Etapa 4, implementarea tratamentului, presupune acțiune ca răspuns la etapele anterioare. Unele acțiuni sunt intuitive și necesită puțină gândire (de exemplu, odihnă). Unele acțiuni pot fi efectuate independent de altele (de exemplu, ajustări ale dietei), iar unele acțiuni sunt interdependente sau necesită anumite îndrumări din partea unui furnizor de servicii medicale (de exemplu, ajustarea dozei de diuretic). Etapa 5, evaluarea tratamentului, se referă la eficacitatea (de exemplu, în ameliorarea simptomelor) tratamentelor selectate. Dacă un tratament este eficient, acesta poate fi încercat din nou. Cercetările au arătat că această abilitate se învață prin experiență.20 Cu toate acestea, trebuie găsite și alte modalități de creștere a acestei expertize, dacă pacienții cu insuficiență cardiacă nou diagnosticată vor evita respitalizarea în primele câteva luni după internarea lor inițială. Managementul ambulatoriu al unei boli

abordarea managementului insuficienței cardiace este una dintre aceste modalități, dar este important să se determine mai întâi ce factori există pentru pacient care ar putea interfera cu capacitatea pacientului de a se angaja optim în auto-îngrijire.

Evaluați factorii pacienților care interferează cu auto-îngrijirea

Numeroase probleme pot interfera cu abilitățile de autoîngrijire ale pacienților.15 Vârsta înaintată, nivelul scăzut de educație și alfabetizarea sănătății scăzute pot afecta capacitatea pacienților de a învăța și de a respecta recomandările de tratament.20 Incapacitatea de a comunica cu furnizorul din cauza credințelor legate de limbă, vârstă și cultură s-a demonstrat, de asemenea, a fi un factor major care interferează cu aderarea la regimurile de tratament. Disfuncția cognitivă este din ce în ce mai recunoscută ca o problemă comună în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă44-82, care poate contribui la o auto-îngrijire deficitară.83 Măsuri simple, cum ar fi un test de desenare a ceasului, sunt disponibile pentru screening-ul de rutină al abilităților cognitive.44

Factorii personali precum lipsa motivației, autoeficacitatea scăzută, suferința emoțională (în special depresia), obiceiurile proaste de sănătate, cum ar fi fumatul și lipsa controlului perceput, contribuie, de asemenea, la dificultățile de a practica auto-îngrijirea și schimbarea comportamentelor de sănătate. Factorii de boală, cum ar fi durata experienței cu diagnosticul, severitatea simptomelor, limitările fizice și prezența unor afecțiuni comorbide multiple pot contribui la complianța slabă și la auto-îngrijirea deficitară.28,86 Pe măsură ce importanța acestor factori pentru autoîngrijire și rezultate devine din ce în ce mai evidentă, furnizorii de servicii medicale trebuie educați cu privire la evaluarea și gestionarea acestora.

Includeți membrii familiei și îngrijitorii informali în educație

Membrii familiei și prietenii sunt îngrijitorii informali neobservați și adesea neglijați, care oferă sprijin substanțial pentru mulți pacienți cu insuficiență cardiacă.87 Neincluderea îngrijitorilor informali în abordările de management al bolii poate contribui la rezultate

slabe. În special, pacienții care au oricare dintre factorii de mai sus care pot afecta negativ autoîngrijirea pot avea nevoie de sprijinul îngrijitorilor informali.88-90 Ori de câte ori este posibil, este esențial să se identifice acești îngrijitori și să îi includă în sesiunile de educație și consiliere.91

Identificați și vizați pacienții care prezintă risc de reinterne

Dovezile existente sugerează că abordările pentru managementul insuficienței cardiace sunt cele mai eficiente atunci când sunt utilizate pentru pacienții care prezintă risc de reinterne.92-94 Deoarece starea insuficienței cardiace a unui pacient se poate modifica în timp, este necesar să se reevalueze frecvent starea de risc. O serie de factori de risc pentru respitalizare au fost identificați și confirmați în mai multe studii. Vârsta mai înaintată, în special peste 75 de ani, este un factor de risc major.95 O internare anterioară în spital pentru insuficiență cardiacă în ultimele 30 de zile până la 1 an92,90,97 este un alt factor de risc important, la fel ca și spitalizările multiple din orice motiv în ultimii 5 ani.71,98 Prezența bolilor comorbide, în special afecțiunilor active multiple, este un alt factor de risc major de creștere a stării comorbide7: boală pulmonară obstructivă; (2) diabet; și (3) insuficiență renală reflectată de nivelul creatininei de 2,5 mg/dL sau mai mare sau de un nivel mai mare de azot ureic din sânge.

Componente ale managementului insuficienței cardiace care îmbunătățesc rezultatele

Medicii care nu au acces la programe de management pentru insuficiența cardiacă pot, totuși, să facă pași mari în îmbunătățirea rezultatelor pacientului cu insuficiență cardiacă prin încorporarea aspectelor eficiente ale acestor programe în practica lor. Nu au existat comparații ale componentelor individuale utilizate în programele de management al insuficienței cardiace, dar examinarea studiilor cu rezultate neutre sau negative și a studiilor recente în care unele componente au fost omise oferă suficiente informații pentru a face recomandări cu privire la componentele care sunt susceptibile de a îmbunătăți rezultatele (vezi Caseta 59-1). Fiecare dintre aceste componente este descrisă mai jos.

Educație și consiliere individualizate, cuprinzătoare pentru pacienți și familie sau îngrijitori, în ambulatoriu. La baza oricărui program de management de succes al insuficienței cardiace se află educația și consilierea individualizate, cuprinzătoare, al căror scop este îmbunătățirea aderenței la regimul prescris.24,104-100 Adăugarea de educație cuprinzătoare și consiliere numai la regim îmbunătățește rezultatele clinice atâta timp cât includ strategii comportamentale pentru creșterea aderenței. Doar educația în staționar este inadecvată, iar pacienții nu sunt capabili să rețină cea mai mare parte a ceea ce li se predă în spital.32 Indiferent de calitatea educației în spital, pacienții sunt bolnavi, anxioși, distrași și, prin urmare, în stare proastă pentru a învăța și a reține materialul. În plus, există puțin timp în spital pentru a oferi toate informațiile necesare.

Pacienții și familiile lor și îngrijitorii informali trebuie să efectueze majoritatea îngrijirii insuficienței cardiace la domiciliu. Dacă un pacient nu știe ce este necesar și de ce, nu are

motivația sau abilitățile pentru a le realiza sau nu apreciază importanța activităților, pacientul nu poate participa eficient la îngrijire. Prin urmare, obiectivele educației și consilierii sunt de a ajuta pacienții și îngrijitorii lor informali să dobândească cunoștințele, abilitățile și motivația de care au nevoie pentru a adera la planul de tratament și a participa eficient la auto-îngrijire. Pentru a ajuta pacienții să facă acest lucru, furnizorii de servicii medicale nu trebuie doar să transmită cunoștințele necesare, ci și să le transmită într-o manieră care să promoveze reținerea și aplicarea a ceea ce a învățat.

Conținut pentru educația și consilierea pacientului și familiei. Pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să efectueze comportamente specifice pentru a face față bolii. Ei trebuie să limiteze sodiul alimentar la 2 până la 3 g pe zi, să ia medicamentele prescrise în mod obișnuit și să facă periodic imunizare antigripală și pneumococică.

862 tions (respecte tratament). Ei trebuie să fie învățați să se cântărească zilnic și cum să monitorizeze simptomele comune I de decompensare, cum ar fi dificultăți de respirație, oboseală, umflare periferică, trezire noaptea cu tuse sau dificultăți de respirație, amețeli și umflături (monitorizează semnele și simptomele). În cele din urmă, mulți pacienți cu insuficiență cardiacă ar trebui încurajați să facă exerciții fizice, să renunțe la fumat, să-și limiteze sau să oprească consumul de alcool și să controleze alte afecțiuni comorbide, cum ar fi diabetul, hipertensiunea sau hiperlipidemia (schimbarea stilurilor de viață nesănătoase).

Metode de predare și consiliere. Este esențial ca pacienților și familiilor să li se ofere strategii eficiente de schimbare a comportamentului, împreună cu furnizarea de informații. Cercetătorii în schimbarea comportamentului au demonstrat de multă vreme că doar cunoștințele sunt insuficiente pentru schimbarea comportamentului,109 și chiar și acum pacienții raportează frustrare când li se spune ce să facă fără să li se ofere abilitățile pentru a face schimbarea comportamentală așteptată.28 În plus, o serie de factori care contribuie la neaderarea și la respitalizare contribuie, de asemenea, la dificultăți în punerea în acțiune a informațiilor. Astfel, clinicienii trebuie să înțeleagă factorii care influențează capacitatea pacienților de a face modificări recomandate în comportamentul sănătății și trebuie să se familiarizeze cu strategiile eficiente de schimbare a comportamentului pe care le pot preda.

În plus față de condițiile descrise în secțiunea „Evaluarea factorilor pacientului care interferează cu auto-îngrijirea”, următoarele condiții reprezintă bariere în calea aderării. Este important să se evalueze și să abordeze aceste bariere dacă sunt prezente. Impedimentele inerente tratamentelor recomandate pot limita considerabil aderența. Numărul de medicamente, complexitatea tratamentului, efectele secundare ale medicamentelor, costul medicamentelor, costul transportului la farmacie și la cabinetele medicilor și locația nesigură a farmaciei de cartier toate pot contribui la neaderarea la medicamente. dificultăți de a vă aminti să luați medicamente; trebuie să luați prea multe medicamente în fiecare zi; acțiunea diureticelor, care îngreunează plecarea de acasă; și trezirile nocturne pentru a urina. Poate fi dificil să urmați recomandările pentru restricția alimentară a sodiului din cauza timpului, costului, gustului, dificultății de înțelegere a

cerințelor dietei, incapacitatea de a socializa atunci când este vorba de mâncare, limitări în ceea ce privește mâncarea în oraș și limitările privind consumul de alimente preambalate și conserve.28

Stilul de educație și consiliere. Educația și consilierea optimă a pacientului implică mai mult decât simpla furnizare de informații. Consilierea pune accent pe furnizarea individualizată de informații importante, luând în considerare factorii discutați anterior care interferează cu participarea cu succes la îngrijire (de exemplu, limbaj, funcție cognitivă, starea de spirit), precum și disponibilitatea pacientului de a se schimba. Prochaska și colegii110,111 au propus un model de schimbare care recunoaște faptul că mulți oameni nu sunt pregătiți să se angajeze în comportamentele pe care le susțin furnizorii de asistență medicală. Conform modelului lor, pacienții aflați în faza de precontemplare a schimbării nu iau în considerare schimbarea; cei aflați în faza de contemplare se gândesc la schimbare, dar încă nu se angajează să se schimbe; iar cei aflați în faza de pregătire plănuiesc să facă schimbări în viitor și este posibil să se fi angajat deja în câțiva pași incipiente ai schimbării. Majoritatea pacienților se află într-una dintre aceste trei faze incipiente când un furnizor susține un nou comportament. Puțini pacienți sunt în faza de acțiune (în care a avut loc schimbarea) sau faza de întreținere (schimbarea a fost menținută timp de 6 luni sau mai mult), chiar și atunci când nevoia de schimbare a comportamentului a fost recunoscută înainte de a fi abordată de un furnizor (de exemplu, renunțarea la fumat).

Corectarea percepțiilor greșite ale pacienților cu privire la starea lor și tratamentul este un alt aspect important al educației și consilierii. Este util să se evalueze curentul pacienților

CASETA 59-2 Educație și consiliere pentru pacient și familie sau îngrijitor informal

Subiecte generale

Explicația insuficienței cardiace

Includeți explicația simptomelor

Răspunsuri psihologice

Posibilitatea creșterii depresiei și anxietății

Necesitatea tratamentului dacă anxietatea sau depresia persistă

Imunizări necesare

Vaccinuri antigripale și pneumococice

Prognoză

Directive avansate

Exemple de abilități necesare pentru gestionarea cu succes a insuficienței cardiace

Cum să citiți etichetele nutriționale

Cum să evaluezi umflarea gleznelor, alte edem, oboseală și dispnee

Cum să compensați pierderea unui medicament

Cum să vă pregătiți pentru o vizită la cabinet cu furnizorul

Monitorizarea și recunoașterea simptomelor

Simptomele de așteptat față de simptomele de agravare a insuficienței cardiace și cum se monitorizează

Automonitorizare cu cântăriri zilnice

Ce trebuie făcut în cazul apariției simptomelor

Recomandări dietetice

Dietă cu cel mult 2 până la 3 g de sodiu

Managementul fluidelor

Restricția de lichide este inutilă, cu excepția pacienților cu hiponatremie, dar este necesară moderarea aportului de lichide (<2 L/zi)

Recomandări de alcool

Alcool limitat la 1 băutură/zi; abținerea dacă este prezentă cardiomiopatie alcoolică

Abilități comportamentale

Strategii de aderență

Depășirea barierelor

Medicamente

Natura fiecărui medicament, dozarea și efectele secundare de urmărit

Ce să faci cu rețetele de la alți medici sau din spitalizările anterioare

Remedii naturale și vitamine

Confruntarea cu regimuri complicate

Probleme de cost

Strategii de aderență

Depășirea barierelor

Activitate și exercițiu

Managementul diverselor nevoi de activitate

Activități din viața de zi cu zi

Activități de muncă și de agrement

Program de exerciții

Activitate sexuală

Strategii de aderență

Depășirea barierelor

Modificarea factorului de risc

Renunțarea la fumat

Controlul greutății pentru pacienții supraponderali

Gestionarea hiperlipidemiei, diabetului zaharat și hipertensiunii arteriale cunoașterea și înțelegerea punând întrebări care determină mai mult decât „da" sau „nu" pentru un răspuns. Percepțiile greșite sunt frecvente în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. De exemplu, o neînțelegere frecventă în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă este că este necesară o creștere a aportului de lichide la pacienții cu

insuficiență cardiacă pentru că sunt bolnavi și pentru că diureticele provoacă urinare excesivă.20-32-108 Mulți pacienți înțeleg greșit motivele pentru care li se cere să se cântărească zilnic, crezând că li se cere să urmărească creșterea în greutate adipoasă.28 Bennett și colegii30 au documentat o serie de tehnici de autoîngrijire inadecvate sau ineficiente pentru gestionarea tusei, inclusiv utilizarea unei scăderi a temperaturii camerei pentru gestionarea simptomelor față pentru dificultăți de respirație și utilizarea de distragere a atenției și ceaiuri din plante pentru dificultăți de somn.

Motivația internă este un factor important care contribuie la succesul auto-îngrijirii, iar tehnicile motivaționale sunt extrem de eficiente pentru indivizii aflați într-una dintre etapele incipiente ale schimbării. Interviul de motivație, o tehnică care pune accentul pe ajutarea pacientului să rezolve ambivalența față de schimbare, este eficientă chiar și pentru cei cu comportamente dificile, cum ar fi consumul de alcool și pierderea în greutate112,113 și chiar și cu comportamentele pe care persoanele cu insuficiență cardiacă sunt rugate să le implementeze. vieți.115 Au fost sugerate tehnici specifice pentru a ajuta pacienții să progreseze prin fiecare dintre etapele schimbării.110 De exemplu, pacienții care nu iau în considerare schimbarea au nevoie de informații. Pentru indivizii aflați în fazele de contemplare a schimbării, totuși, informațiile sunt adesea de prisos și iritante; acești pacienți beneficiază de un accent pus pe rezultatele care trebuie obținute în urma schimbării (de exemplu, „Poți evita probabil rehospitalizarea dacă iei medicamentele în

mod obișnuit”). Pacienții aflați în stadiul de pregătire pot beneficia de eforturile de creștere a încrederii lor în abilitățile lor de a face modificările recomandate sau de asistență în depășirea barierelor cu care se confruntă (de exemplu, dificultate în pregătirea mesei).117

Pur și simplu evitarea abordărilor educaționale ineficiente este utilă pentru pacienți. Frica și constrângerea, de exemplu, sunt tehnici obișnuite în practica clinică, dar sunt motivatori ineficienți, deoarece oamenii care sunt împinși într-o direcție vor rezista schimbării, chiar dacă abordarea susținută este logică.110 Mesajele care sunt formulate în termeni care evocă frică sunt de obicei ignorate și ignorate de către pacienți pentru a reduce anxietatea. Paternalismul – caracterizat prin luarea deciziilor pentru pacienți – este, de asemenea, obișnuit în practica clinică, dar rareori eficient pe termen lung, deoarece pacienților le lipsește proprietatea asupra deciziei.

Cele mai eficiente abordări de educație și consiliere sunt individualizate pentru a include ceea ce pacientul are nevoie și ceea ce dorește să învețe, să se bazeze pe cunoștințele și experiența anterioară, să implice pacientul în discuții și practicarea abilităților, să includă o discuție despre beneficiile acționării pe baza recomandărilor și să ofere feedback și întărire. Respectarea unor principii educaționale precum acestea sporește eficacitatea educației pacienților.118 O diferență majoră între predarea pacienților și educația didactică formală este că predarea pacienților se concentrează pe ceea ce trebuie să facă pacienții, mai degrabă decât pe ceea ce trebuie să știe28; adică predarea proceselor fiziopatologice ale insuficienței cardiace nu este necesară decât dacă este solicitată de pacient. În schimb, pacienții doresc de obicei să știe ce fac medicamentele lor, ce simptome sunt importante de monitorizat, cum să monitorizeze simptomele și ce să facă în privința lor atunci când apar și să distingă efectele secundare ale medicamentelor de simptomele insuficienței cardiace.28,49.

Timpul, setarea și forma de educație și consiliere. Pentru a fi cel mai eficient, educația și consilierea trebuie furnizate atunci când și unde pacienții sunt cel mai gata să învețe. Educația în spital este tradițională și cerută de agențiile de acreditare, dar spitalizarea este probabil cel mai rău moment posibil pentru educarea pacienților, deoarece pacienții internați sunt, ca grup, mai bolnavi acum decât în anii trecuți. În plus, pacienții sunt externați mai devreme, iar zilele lor în spital sunt ocupate cu teste și proceduri. Prin urmare, în timpul spitalizării trebuie oferită o educație doar scurtă, esențială, dar aprofundată (de exemplu, predarea medicamentelor); educația cuprinzătoare ar trebui amânată până după externare. Predarea care este amânată ar trebui începută în prima săptămână după externarea din spital, de preferință în primele câteva zile, și continuată în timpul vizitelor ulterioare.10,04.

Educația față în față și sesiunile de consiliere care includ materiale scrise sunt vitale. Materiale scrise cu principii educaționale solide („module educaționale”) care sunt pregătite special pentru pacienții cu insuficiență cardiacă pot fi obținute de pe site-ul web al Societății de insuficiență cardiacă din America (www.hfsa.org). Anchetatorii anteriori au arătat, de asemenea, că pacienții care sunt motivați să învețe și să se schimbe pot obține beneficii semnificative din intervențiile livrate prin poștă, telefon sau tehnologie. De exemplu,

Serxner și asociații03 au demonstrat că informațiile personalizate privind auto-îngrijirea și schimbarea comportamentului livrate prin poștă pacienților cu insuficiență cardiacă au scăzut internările în spital și au costat 51%. Fulmer și colegii119 au demonstrat că pacienții vârstnici cu insuficiență cardiacă care au fost desemnați aleatoriu să primească fie mementouri zilnice de medicație telefonică, fie mementouri zilnice pentru apeluri video-telefonice au aderat mai bine la regimurile de medicamente decât pacienții de control care nu au primit memento-uri; pentru acei pacienți de control, aderența a scăzut de la 81% la 57% după 10 săptămâni în studiu. Astfel, se recomandă o combinație de strategii.

Strategii de schimbare a comportamentului în sănătate. Într-un articol clasic, McKenney și asociații120 au clasificat strategiile pentru îmbunătățirea aderării la regimurile de tratament în activare, consecință și stimulatoare. Strategiile de activare - educarea pacientului, simplificarea regimului de medicamente, creșterea accesului la îngrijire, prescrierea de terapii mai puțin costisitoare - echipează pacienții cu ceea ce au nevoie pentru a adera la regim. Strategiile de consecință, cum ar fi menținerea înregistrărilor și recompensarea aderenței, întăresc comportamentul dorit. Strategiile stimulatoare, cum ar fi mementourile sau legarea comportamentelor dorite de ritualurile zilnice, sunt menite să stimuleze comportamentul dorit. Studiile privind strategiile de activare precum educația pacientului sugerează că creșterea cunoștințelor nu crește neapărat aderența.121 Strategiile de stimulare sunt mai eficiente în obținerea conformității decât strategiile de activare sau de consecință.119 Acest lucru sugerează că intervențiile de educație și consiliere ar putea necesita mai puțin accent pe transferul de informații și mai multă atenție acordată tehnicilor comportamentale care îi ajută pe pacienți să-și integreze noile comportamente și comportamente importante. Strategiile sugerate pentru fiecare categorie sunt prezentate în Caseta 59-3.

Optimizarea terapiei medicale. O altă componentă importantă a managementului insuficienței cardiace este optimizarea terapiei medicamentoase, prin intermediul recomandărilor din ghidurile publicate care se bazează pe studii clinice controlate randomizate la scară largă. Programul Asociației Americane de Inimă „Get With the Guidelines”, care este disponibil online (http://www.americanheart.org/presenter.jhtml7identifier=1105), este o modalitate utilă de a începe încorporarea acestor ghiduri în practică. Nu numai că trebuie prescrise medicamentele adecvate, ci și ele trebuie prescrise în dozele adecvate ori de câte ori este posibil.12 Inhibitorii ECA (vezi capitolul 45) și agenții p-adrenergici (vezi capitolul 40) care trebuie titrați până la doza optimă sunt medicamentele care cel mai adesea nu sunt prescrise în doze optime; prin urmare, clinicienii ar trebui să aibă grijă suplimentară în timpul vizitelor de urmărire pentru a evalua titrarea adecvată a dozei. În fiecare program de management al insuficienței cardiace în care a fost evaluată terapia medicamentoasă (tipuri și doze), prescripțiile de terapie medicamentoasă au fost mai bune decât îngrijirea obișnuită sau prescripțiile înainte de inițierea programului.122,123 Regimurile medicamentoase optime sunt descrise în capitolele 42 până la 44 și 40 din această carte. Obligația

clinicianului nu se încheie cu prescrierea medicamentului; clinicianul trebuie să se asigure că pacientul respectă regimul.

CASETA 59-3 Strategii pentru schimbarea comportamentului de sănătate

Strategii de activare

Adaptarea dietei cu conținut scăzut de sodiu la stilul alimentar obișnuit al pacientului

Învățarea pacienților cum să ia masa la restaurantele obișnuite în timp ce urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu

Învățarea pacienților cum să citească etichetele alimentelor pentru conținutul de sodiu

Învățarea pacienților să identifice alimentele cu conținut ridicat și scăzut de sodiu

Recunoașterea influențelor alimentare culturale și religioase

Furnizarea de materiale scrise la nivelul adecvat de citire

Furnizarea de materiale tipărite cu caractere mari pentru pacienții cu dizabilități de vedere (de exemplu, pacienți vârstnici)

Trimiterea de reamintiri anuale pentru vaccinarea antigripală

Apelare cu mementouri de întâlnire

Oferă o listă de simptome îngrijorătoare

Referitor la un dietetician pentru consiliere de scădere în greutate

Faceți referire la un program de renunțare la fumat, dacă este necesar

Predarea modalităților alternative de monitorizare a retenției de lichide (strângerea pantofilor sau a curelei, circumferința gleznei)

Referirea la Alcoolicii Anonimi sau la alt grup de sprijin pentru abuzul de substanțe, după cum este necesar

Strategii de consecință

Păstrarea unui jurnal al greutăților zilnice

Păstrarea unui jurnal al simptomelor și al calității acestora (de la cel mai grav la cel mai puțin sever)

Păstrarea unui jurnal al distanței parcurse și al ritmului cardiac atins

Strategii stimulatoare

Furnizarea pacienților cu cutie de pastile și predarea utilizării acesteia

Furnizarea pacienților cu jurnalul de medicație pentru a verifica zilnic

Asocierea consumului de medicamente cu activitățile de zi cu zi (de exemplu, spălatul pe dinți)

Furnizarea pacienților cu un pedometru pentru a monitoriza activitatea

Oferirea unei scale pacienților care nu au una

Plasarea cântarului într-un loc inevitabil în fiecare dimineață

Furnizarea unui tracker zilnic de sodiu pentru a facilita monitorizarea aportului de sodiu

Învățarea pacienților cum să gătească rețete de bază cu sodiu scăzut

Permite pacienților să-și autoregleze doza de diuretic pe baza creșterii în greutate

Oferă vaccinuri împotriva gripei la birou

Furnizarea unei liste de simptome specifice care ar trebui să stimuleze un apel la birou

Urmărire vigilentă. Rezultatele sunt îmbunătățite atunci când frecvența și vigilența în timpul programărilor de urmărire sunt crescute, în special după externarea dintr-o spitalizare pentru insuficiență cardiacă. Anchetatorii au demonstrat că primele 2 săptămâni după externare sunt o perioadă de vulnerabilitate crescută pentru pacienți, iar vigilența clinicianului trebuie crescută în această perioadă de timp.13-105 În plus față de vizitele mai frecvente la cabinet, o singură vizită la domiciliu a unei asistente în primele câteva săptămâni după externare poate scădea substanțial ratele de reinterne și poate îmbunătăți supraviețuirea pe termen lung a pacientului, precum și starea fizică a pacientului. înțelegerea instrucțiunilor și pot oferi educație și consiliere. Deoarece asistentele sunt accesibile prin telefon, pacienții pot contacta un profesionist din domeniul sănătății atunci când sunt reticenți să-și „deranjeze" medicii.

Acces sporit la profesioniștii din domeniul sănătății. Accesul facil la furnizorii de servicii medicale este o componentă a managementului insuficienței cardiace, care este, de asemenea, asociată cu rezultate clinice îmbunătățite.124 Metoda obișnuită de a contacta un medic implică un apel telefonic lung care include o serie de instrucțiuni neinteligibile despre apăsarea mai multor numere pentru a lăsa un mesaj, care poate fi sau nu returnat; multi pacienti aleg in schimb sa astepte pana cand simptomele devin severe. În plus, mulți pacienți nu se simt confortabil să-și sune medicii pentru a pune întrebări. Atunci când pacienții au acces mai ușor și mai rapid la un furnizor de asistență medicală pentru a pune întrebări, a clarifica instrucțiuni și a rezolva problemele legate de starea lor care apar în mod neașteptat, rezultatele clinice sunt îmbunătățite.

Îmbunătățirea accesului în acest domeniu începe cu dezvoltarea unei politici de comunicare deschisă cu pacienții, astfel încât aceștia să se simtă confortabil să pună întrebări despre starea lor. Modalitățile de creștere a accesibilității includ furnizarea serviciilor unei asistente medicale de practică avansată cu care pacienții au dezvoltat o relație prin telefon sau pe bază de walk-in. O componentă fundamentală a acestei abordări este să ne asigurăm că pacienții înțeleg că atenția timpurie la probleme îmbunătățește rezultatele.

Atenție timpurie la supraîncărcarea cu fluide. Supraîncărcarea cu lichide este cea mai frecventă cauză a spitalizării de urgență în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă (vezi capitolul 43).0-19-125 Astfel, atenția acordată semnelor și simptomelor precoce ale supraîncărcării cu lichide este o componentă comună a managementului de succes al insuficienței cardiace. După cum s-a descris anterior, pacienții trebuie învățați să monitorizeze semnele de supraîncărcare cu lichide, să se cântărească zilnic și să țină o evidență a greutăților. Pacienții trebuie învățați că semnele supraîncărcării cu lichide sunt umflarea gleznelor și a picioarelor; inelele, curelele sau curelele devin prea strânse; și dispnee crescută, inclusiv dificultăți de somn sau ortopnee. Este important ca pacienții să fie ajutați să își dezvolte abilitățile atât în a se evalua pentru supraîncărcare cu lichide, cât și în abilitatea de a judeca când să-și cheme furnizorii de asistență medicală din cauza acestor semne sau simptome sau dacă greutatea lor crește cu 0,9 până la 1,4 kg și rămâne ridicată sau continuă să crească.108-108-122 regimul diuretic ca răspuns la creșterea în greutate.108-122 Deși există variații în ceea ce privește regimul diuretic flexibil, o abordare este ca pacienții să dubleze doza de diuretic timp de 2 zile dacă greutatea lor crește cu 2 până la 3 kg în 1 până la 2 zile. În cazul în care greutatea lor continuă să crească sau nu scade, este justificat un apel către clinician.

Coordonarea cu alți medici și agenții, după caz. Deoarece mulți pacienți cu insuficiență cardiacă sunt vârstnici cu multiple afecțiuni comorbide și probleme socioeconomice, alte agenții pot fi implicate în îngrijirea lor. În plus, pentru majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă, mai mult de un medic sau alt furnizor de asistență medicală este implicat în îngrijirea lor. Coordonarea îngrijirii și a serviciilor primite, evitarea dublării și a mesajelor mixte și asigurarea faptului că serviciile nu sunt ratate sunt esențiale atunci când pacienții au mai mulți furnizori sau au nevoie de serviciile mai multor furnizori.

Îngrijire oferită de echipa de asistente medicale de practică avansată. O ultimă componentă importantă a managementului optim în ambulatoriu al insuficienței cardiace este utilizarea unei echipe de cel puțin doi medici. În fiecare program de management al bolii testat, asistentele au coordonat sau facilitat cu succes îngrijirea cu ajutorul unui medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu insuficiență cardiacă. Nicio persoană nu poate realiza tot ceea ce este necesar pentru a îngriji în mod corespunzător pacienții cu insuficiență cardiacă.104 Asistentele cu practică avansată (adică, asistenții medicali cu o diplomă de master, care sunt pregătiți fie ca asistente

medicale de specialitate, fie ca asistente medicale practicieni) au pregătirea pentru îngrijirea în colaborare a pacienților complexi.

REZUMAT

Incidența și prevalența crescută a insuficienței cardiace, combinate cu costul îngrijirii acestor pacienți, oferă oportunitatea de a aborda multe dintre problemele dificile cu care se va confrunta societatea pe măsură ce populația îmbătrânește. În prezent, eforturile cele mai intense sunt concentrate în investigațiile

terapii farmacologice și dispozitive. Pentru a îmbunătăți ratele de morbiditate, ratele mortalității și calitatea vieții pentru un număr mai mare de pacienți cu insuficiență cardiacă, clinicienii ar trebui să utilizeze o abordare mai sistematică și mai echilibrată a practicii în care terapiile non-farmacologice sau neinvazive, chirurgicale și farmacologice și interacțiunile lor sunt luate în considerare în mod egal.

REFERINȚE

Berry, C., Murdoch, DR și McMurray, JJ (2001). Economia insuficienței cardiace cronice. Eur J Heart Fail, 3, 283-291.

O'Connell, JB (2000). Povara economică a insuficienței cardiace. Clin Cardiol, 23, 111-6-111-10.

Stewart, S., MacIntyre, K., Capewell, S., et al. (2003). Insuficiența cardiacă și îmbătrânirea populației: o povară tot mai mare în secolul 21? Inima, 89, 49-53.

Lloyd-Jones, DM, Larson, MG, Leip, EP, et al. (2002). Risc pe parcursul vieții de a dezvolta insuficiență cardiacă congestivă: Studiul Framingham Heart. Circulation, 106, 3068-3072.

Welsh, JD, Heiser, RM, Schooler, MP și colab. (2002). Caracteristicile și tratamentul pacienților cu insuficiență cardiacă din secția de urgență. J Emerg Nurs, 28, 126-131.

Opasich, C. Rapezzi, C., Lucci D., et al. (2001). Factori precipitanți și procese de luare a deciziilor de agravare a insuficienței cardiace pe termen scurt în ciuda tratamentului „optim” (din Registrul IN-CHF). Am J Cardiol, 88, 382-387.

Miller, NH, Hill, M., Kottke, T., și colab. (1997). Provocarea conformității pe mai multe niveluri: recomandări pentru un îndemn la acțiune. O declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății. Circulation, 95, 1085-1090.

Organizația Mondială a Sănătății. Aderarea la terapiile pe termen lung: dovezi pentru acțiune (publicare online din 2003, WHO/MNC/03.01): http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_introduction.pdf. Accesat la 31 martie 2010.

McDermott, MM, Lee, P., Mehta, S., şi colab. (1998). Modele de prescripţii de inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, intervenţii educaţionale şi rezultate în rândul pacienţilor spitalizaţi cu insuficienţă cardiacă. Clin Cardiol, 21, 261-268.

Ashton, CM, Kuykendall, DH, Johnson, ML și colab. (1995). Asocierea dintre calitatea îngrijirii pacientului internat și readmisia timpurie. Ann Intern Med, 122, 415-421.

Krumholz, HM, Baker, DW, Ashton, CM și colab. (2000). Evaluarea calității îngrijirii pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Circulație, 101, E122-E140.

Kim, TC, Rodeheffer, RJ și Kopecky, SL (2003). Implementarea rezultatelor studiilor clinice în practica clinică pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Am J Cardiol, 91, 581-582.

Moser, DK, Doering, LV și Chung, ML (2005). Vulnerabilitățile pacienților care se recuperează după o exacerbare a insuficienței cardiace cronice. Am Heart J, 150, 984.

van der Wal, MH, Jaarsma, T. și van Veldhuisen, DJ (2005). Nerespectarea pacientilor cu insuficienta cardiaca; cum o putem gestiona? Eur J Heart Fail, 7, 5-17.

Moser, DK și Watkins, JF (2008). Conceptualizarea auto-îngrijirii în insuficiența cardiacă: un model de viață al caracteristicilor pacientului. J Cardiovasc Nurs, 23, 205-218.

Leventhal, MJ, Riegel, B., Carlson, B., și colab. (2005). Negocierea conformității în insuficiența cardiacă: probleme și întrebări rămase. Eur J Cardiovasc Nurs, 4, 298-307.

Haynes, RB, Ackloo, E., Sahota, N., et al. (2008). Intervenții pentru creșterea aderenței la medicamente. Cochrane Database Syst Rev, 2008: CD000011.

Hill, M. (2001). Amploarea problemei neconformității la pacienții cu insuficiență cardiacă. În DK Moser și B. Riegel (eds.). Îmbunătățirea rezultatelor în insuficiența cardiacă: o abordare interdisciplinară (pp. 165-177). Gaithersburg, MD: Aspen.

Bennett, SJ, Huster, GA, Baker, SL și colab. (1998). Caracterizarea factorilor precipitanți ai spitalizării pentru decompensarea insuficienței cardiace. Am J Crit Care, 7, 168-174.

Francque-Frontiero, L., Riegel, B., Bennett, J., et al. (2002). Auto-îngrijirea persoanelor cu insuficiență cardiacă: Experiența face diferența?. Clinical Excellence for Nurs Practitioners, 6, 23-30.

Monane, M., Bohn, RL, Gurwitz, JH, și colab. (1994). Nerespectarea terapiei insuficienței cardiace congestive la vârstnici. Arch Intern Med, 154, 433-437.

Bohachick, P., Burke, LE, Sereika, S., et al. (2002). Aderarea la terapia cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei pentru insuficiența cardiacă. Prog Cardiovasc Nurs, 17, 160-166.

Wu, JR, Moser, DK, Chung, ML și colab. (2008). Măsurată obiectiv, dar nu auto-raportată, aderența la medicamente prezice în mod independent supraviețuirea fără evenimente la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 14, 203-210.

Hershberger, RE, Ni, H., Nauman, DJ și colab. (2001). Evaluarea prospectivă a unui program de management al insuficienței cardiace în ambulatoriu. J Card Fail, 7, 64-74.

Neily, JB, Toto, KH, Gardner, EB, et al. (2002). Factori potențiali care contribuie la nerespectarea restricției alimentare de sodiu la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 143, 29-33.

Carlson, B., Riegel, B. și Moser, DK (2001). Abilitățile de autoîngrijire ale pacienților cu insuficiență cardiacă. Heart Lung, 30, 351-359.

Jurgens, CY (2006). Conștientizare somatică, incertitudine și întârziere în căutarea de îngrijire în insuficiența cardiacă acută. Res Nurs Health, 29, 74-86.

Riegel, B. și Carlson, B. (2002). Facilitatori și bariere în calea autoîngrijirii insuficienței cardiace. Patient Educ Couns, 46, 287-295.

Horan, M., Barrett, F., Mulqueen, M., şi colab. (2000). Elementele de bază ale managementului insuficienței cardiace: sunt ignorate? Eur J Heart Fail, 2, 101-105.

Bennett, SJ, Cordes, DK, Westmoreland, G., și colab. (2000). Strategii de auto-îngrijire pentru managementul simptomelor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Nurs Res, 49, 139-145.

Evangelista, LS, Dracup, K. și Doering, LV (2000). Întârzieri în căutarea tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Heart Lung Transplant, 19, 932-938.

Ni, H., Nauman, D., Burgess, D., et al. (1999). Factorii care influențează cunoașterea și aderarea la autoîngrijire în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. Arch Intern Med, 159, 1613-1619.

Centre pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. (2000). Primirea de sfaturi pentru a renunța la fumat în îngrijirea gestionată de Medicare—Statele Unite ale Americii-1998. JAMA, 284(14): 1779-1781.

Ekman, I., Schaufe berger, M., Kjellgren, KI, et al. (2007). Informațiile standard despre medicamente nu sunt suficiente: concordanță slabă a percepțiilor pacientului și asistentei. J Adv Nurs, 60, 181-186.

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). Actualizarea ghidurilor ACC/AHA 2005 pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace cronice la adulți: un raport al Colegiului American de Cardiologie/Task Force al Asociației Americane de Inimă

privind ghidurile de practică (Comitetul de redactare pentru a actualiza Ghidurile din 2001 pentru evaluarea și gestionarea insuficienței cardiace 865): dezvoltat în colaborare cu

Colegiul American al Medicilor în Piept și Societatea Internațională pentru Transplantul Inimii și Plămânilor: aprobat de Societatea Ritmului Inimii. Circulație, 112, e154-e235.

Swedberg, K., Cleland, J., Dargie, H., și colab. (2005). Linii directoare pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice: rezumat (actualizare 2005): Grupul de lucru I pentru diagnosticul și tratamentul insuficienței cardiace cronice al Societății Europene de Cardiologie. Eur Heart J, 26, 1115-1140.

Liu, P., Arnold, JM, Belenkie, I., et al. (2003). 2002/3 Canadian Cardiovascular 59 actualizarea ghidului de consens pentru diagnosticul și managementul insuficienței cardiace. Can J Cardiol, 19, 347-356.

Societatea de insuficiență cardiacă din America. HFSA. (2006). 2006 Ghid de practică cuprinzător pentru insuficiența cardiacă. J Card Fail, 12, e1-e2.

Tsuyuki, RT, Fradette, M., Johnson, JA, et al. (2004). Un program multicentric de management al bolii pentru pacienții spitalizați cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 10, 473-480.

Stafford, RS și Radley, DC (2003). Subutilizarea medicamentelor cardiace cu beneficii dovedite, 1990 până în 2002. J Am Coll Cardiol, 41, 56-61.

Luthi, JC, McClellan, WM, Fitzgerald, D., și colab. (2002). Mortalitatea asociată cu calitatea îngrijirii pacienților internați cu insuficiență cardiacă congestivă. Int J Qual Health Care, 14, 15-24.

Havranek, EP, Masoudi, SA, Rumsfeld, JS, et al. (2003). O paradigmă mai largă pentru înțelegerea și tratarea insuficienței cardiace. J Card Fail, 9, 147-152.

Vaishnava, P., & Lewis, EF (2007). Evaluarea calității vieții în insuficiența cardiacă severă. Curr Heart Fail Rep, 4, 170-177.

Riegel, B., Bennett, JA, Davis, A., et al. (2002). Deficiența cognitivă în insuficiența cardiacă: probleme de măsurare și etiologie. Am J Crit Care, 11, 520-528.

Shabetai, R. (2002). Depresie și insuficiență cardiacă. Psychosom Med, 64, 13-14.

Williams, SA, Kasl, SV, Heiat, A., et al. (2002). Depresia și riscul de insuficiență cardiacă la vârstnici: un studiu prospectiv bazat pe comunitate. Psychosom Med, 64, 6-12.

Moser, DK și Worster, PL (2000). Efectul factorilor psihosociali asupra rezultatelor fiziologice la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Cardiovasc Nurs, 14, 106-115.

Bennett, S. și Sauve, M. (2003). Deficiențe cognitive la pacienții cu insuficiență cardiacă: o revizuire a literaturii. J Cardiovasc Nurs, 18, 146-169.

Rogers, A., Addington-Hall, JM, McCoy, AS, şi colab. (2002). Un studiu calitativ al înțelegerii de către pacienții cu insuficiență cardiacă cronică a simptomelor lor și a terapiei medicamentoase. Eur J Heart Fail, 4, 283-287.

Massie, BM și Ansari, MN (2003). Îngrijire de specialitate în insuficiență cardiacă: îmbunătățește rezultatele? Am Heart J, 145, 209-213.

McAlister, FA, Stewart, S., Ferrua, S., et al. (2004). Strategii multidisciplinare pentru managementul pacienților cu insuficiență cardiacă cu risc ridicat de admitere: o revizuire sistematică a studiilor randomizate. J Am Coll Cardiol, 44, 810-819.

Ahmed, A. (2002). Calitatea și rezultatele îngrijirii insuficienței cardiace la adulții în vârstă: rolul programelor multidisciplinare de management al bolii. J Am Geriatr Soc, 50, 1590-1593.

Holland, R., Battersby, J., Harvey, I., şi colab. (2005). Revizuirea sistematică a intervenţiilor multidisciplinare în insuficienţa cardiacă. Heart, 91, 899-906.

Phillips, CO, Wright, SM, Kern, DE, et al. (2004). Planificarea cuprinzătoare a externarii cu sprijin după externare pentru pacienții în vârstă cu insuficiență cardiacă congestivă: o meta-analiză. JAMA, 291, 1358-1367.

Gonseth, J., Guallar-Castillon, P., Banegas, JR, et al. (2004). Eficacitatea programelor de management al bolii în reducerea reinternării în spital la pacienții în vârstă cu insuficiență cardiacă: o revizuire sistematică și meta-analiză a rapoartelor publicate. Eur Heart J, 25, 1570-1595.

Gwadry-Sridhar, FH, Flintoft, V., Lee, DS, et al. (2004). O revizuire sistematică și o meta-analiză a studiilor care compară ratele de readmisie și ratele de mortalitate la pacienții cu insuficiență cardiacă. Arch Intern Med, 164, 2315-2320.

Clark, RA, Inglis, SC, McAlister, FA, et al. (2007). Telemonitorizare sau programe structurate de asistență telefonică pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: revizuire sistematică și meta-analiză. BMJ, 334, 942.

Roccaforte, R., Demers, C., Baldassarre, F., et al. (2005). Eficacitatea programelor cuprinzătoare de management al bolii în îmbunătățirea rezultatelor clinice la pacienții cu insuficiență cardiacă. O meta-analiză. Eur J Heart Fail, 7, 1133-1144.

Whellan, DJ, Hasselblad, V., Peterson, E., et al. (2005). Metaanaliza și revizuirea studiilor clinice controlate randomizate pentru managementul bolii insuficienței cardiace. Am Heart J, 149, 722-729.

Yu, DS, Thompson, DR și Lee, DT (2006). Programe de management al bolilor pentru persoanele în vârstă cu insuficiență cardiacă: caracteristici cruciale care îmbunătățesc rezultatele după externare. Eur Heart J, 27, 596-612.

Cordisco, ME, Benjaminovitz, A., Hammond, K., et al. (1999). Utilizarea telemonitorizării pentru a scădea rata de spitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă. Am J Cardiol, 84, 860-862, A868.

Weinberger, M., Oddone, EZ, & Henderson, WG (1996). Accesul sporit la îngrijirea primară reduce reinternările în spital? Grupul de studiu cooperativ al Afacerilor Veteranilor privind asistența primară și readmisia la spital. N Engl J Med, 334, 1441-1447.

Serxner, S., Miyaji, M., & Jeffords, F. (1998). Studiu de management al bolii insuficienței cardiace congestive: o intervenție de educare a pacientului. Congest Heart Fail, 4, 23-28.

Riegel, B., Carlson, B., Kopp, Z., și colab. (2002). Efectul unei intervenții telefonice standardizate pentru managementul cazurilor de asistent medical asupra utilizării resurselor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Arch Intern Med, 162, 705-712.

Davis, AM, Vinci, LM, Okwuosa, TM, et al. (2007). Disparități în sănătatea cardiovasculară: o revizuire sistematică a intervențiilor de îngrijire a sănătății. Med Care Res Rev, 64, S29-S100.

Alexander, M., Grumbach, K., Remy, L., și colab. (1999). Spitalizările cu insuficiență cardiacă congestivă și supraviețuirea în California: modele în funcție de rasă/etnie. Am Heart J, 137, 919-927.

Artinian, NT, Harden, JK, Kronenberg, MW, și colab. (2003). Studiu pilot al unui dispozitiv web de monitorizare a conformității pentru pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Heart Lung, 32, 226-233.

Benatar, D., Bondmass, M., Ghitelman, J., et al. (2003). Rezultatele insuficientei cardiace cronice. Arch Intern Med, 163, 347-352.

DeWalt, DA, Pignone, M., Malone, R., et al. (2004). Dezvoltarea și testarea pilot a unui program de management al bolii pentru pacienții cu insuficiență cardiacă cu un nivel scăzut de alfabetizare. Patient Educ Couns, 55, 78-86.

Naylor, MD, Brooten, DA, Campbell, RL și colab. (2004). Îngrijirea de tranziție a adulților în vârstă spitalizați cu insuficiență cardiacă: un studiu randomizat, controlat. J Am Geriatr Soc, 52, 675-684.

Rich, M., Beckham, V., Wittenberg, C., și colab. (1995). O intervenție multidisciplinară pentru prevenirea readmisiei pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă congestivă. N Engl J Med, 333, 1190-1195.

Sisk, JE, Hebert, PL, Horowitz, CR și colab. (2006). Efectele managementului asistenților medicali asupra calității îngrijirii insuficienței cardiace în comunitățile minoritare: un studiu randomizat. Ann Intern Med, 145, 273-283.

O'Connell, A., Crawford, M., & Abrams, J. (2001). Managementul bolii insuficienței cardiace într-o populație săracă. Am Heart J, 141, 254-258.

Riegel, B., Carlson, B., Glaser, D., şi colab. (2006). Studiu controlat randomizat de management al cazurilor telefonice la hispanicii de origine mexicană cu insuficienţă cardiacă. J Card Fail, 12, 211-219.

Bodenheimer, T., Lorig, K., Holman, H., şi colab. (2002). Autogestionarea pacientului a bolii cronice în îngrijirea primară. JAMA, 288, 2469-2475.

Miller, RM, George, D. și Halbert, RJ (2005). Îmbunătățirea managementului bolii pulmonare obstructive cronice. JHealthc Qual, 27, 42-47.

Paul, GM, Smith, SM, Whitford, DL, et al. (2007). Sprijin de la egal la egal în diabetul de tip 2: un studiu controlat randomizat în îngrijirea primară cu analize economice și calitative paralele: studiu pilot și protocol. BMC Fam Pract, 8, 45.

Riegel, B. și Dickson, V. (2008). O teorie specifică situației despre auto-îngrijirea insuficienței cardiace. J Cardiovascular Nurs, 23, 190-196.

Jallinoja, P., Absetz, P., Kuronen, R., et al. (2007). Dilema responsabilității pacientului pentru schimbarea stilului de viață: percepții în rândul medicilor de asistență medicală primară și ale asistentelor. Scand J Prim Health Care, 25, 244-249.

Riegel, B., Carlson, B. și Glaser, D. (2000). Dezvoltarea și testarea unui instrument clinic de măsurare a autogestionării insuficienței cardiace. Heart Lung, 29, 4-15.

Caldwell, MA, & Miaskowski, C. (2002). Intervenții în mass-media pentru a reduce întârzierea în căutarea ajutorului la persoanele cu simptome de infarct miocardic acut: este timpul pentru o nouă abordare? Pacient Educ Couns, 46, 1-9.

Zuccala, G., Onder, G., Pedone, C., et al. (2001). Disfuncția cognitivă ca factor determinant major al dizabilității la pacienții cu insuficiență cardiacă: rezultatele unui studiu multicentric. În numele anchetatorilor GIFA (SIGG-ONLUS). J Neurol Neurosurg Psychiatry, 70, 109-112.

Bennett, SJ și Sauve, MJ (2003). Deficiențe cognitive în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă: o revizuire a literaturii. J Cardiovasc Nurs, 18, 219-242.

Friedman, MM și Griffin, JA (2001). Relația dintre simptomele fizice și funcționarea fizică cu depresia la pacienții cu insuficiență cardiacă. Heart Lung, 30, 98-104.

Dracup, K., Westlake, C., Erickson, VS, et al. (2003). Controlul perceput reduce stresul emoțional la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Heart Lung Transplant, 22, 90-93.

Rockwell, JM și Riegel, B. (2001). Predictorii de îngrijire personală la persoanele cu insuficiență cardiacă. Heart Lung, 30, 18-25.

Baas, LS, Trupp, R. și Abraham, WT (2001). Resurse de sprijin pentru pacientul cu insuficiență cardiacă. În DK Moser și B. Riegel (eds.). Îmbunătățirea rezultatelor în insuficiența cardiacă: o abordare interdisciplinară (pp. 201-218). Gaithersburg, MD: Aspen.

Luttik, ML, Blaauwbroek, A., Dijker, A., et al. (2007). Viața cu insuficiență cardiacă: perspectivele partenerului. J Cardiovasc Nurs, 22, 131-137.

Barnes, S., Gott, M., Payne, S., și colab. (2006). Caracteristicile și punctele de vedere ale îngrijitorilor de familie ai persoanelor în vârstă cu insuficiență cardiacă. Int J Palliat Nurs, 12, 380-389.

Molloy, GJ, Johnston, DW și Witham, MD (2005). Îngrijirea familiei și insuficiență cardiacă congestivă. Revizuire și analiză. Eur J Heart Fail, 7, 592-603.

Knox, D., Mischke, L. și Williams, RE (2001). Pacientul cu insuficiență cardiacă și educația familiei. În DK Moser și B. Riegel (eds.). Îmbunătățirea rezultatelor în insuficiența cardiacă: o abordare interdisciplinară (pp. 178-198). Gaithersburg, MD: Aspen.

Krumholz, HM, Chen, YT, Wang, Y., și colab. (2000). Predictorii de readmisie în rândul supraviețuitorilor vârstnici ai internarii cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 139, 72-77.

Riegel, B., Carlson, B., Glaser, D., și colab. (2000). Ce pacienți cu insuficiență cardiacă răspund cel mai bine la managementul multidisciplinar al bolii? J Card Fail, 6, 290-299.

Stewart, S. și Horowitz, JD (2003). Programe de management de asistent medical specializat: beneficii economice în managementul insuficienței cardiace. Pharmacoeconomics, 21, 225-240.

Kossovsky, MP, Sarasin, FP, Perneger, TV și colab. (2000). Reinternările neplanificate ale pacienților cu insuficiență cardiacă congestivă: reflectă ele calitatea îngrijirii în spital sau caracteristicile pacientului? Am J Med, 109, 386-390.

Harjai, KJ, Thompson, HW, Turgut, T., și colab. (2001). Variabilele clinice simple sunt markeri ai tendinței de readmisie la pacienții internați cu insuficiență cardiacă. Am J Cardiol, 87, 234-237, A239.

Smith, DM, Giobbie-Hurder, A., Weinberger, M., et al. (2000). Predicția reinternărilor spitalicești non-elective: un studiu cu mai multe locații. Grupul de studiu cooperativ al Departamentului pentru Afacerile Veteranilor privind îngrijirea primară și readmisiile. J Clin Epidemiol, 53, 1113-1118.

Naylor, MD, Brooten, D., Campbell, R., et al. (1999). Planificarea completă a externarii și urmărirea la domiciliu a bătrânilor spitalizați: un studiu clinic randomizat. JAMA, 281, 613-620.

Jiang, W., Alexander, J., Christopher, E., și colab. (2001). Relația depresiei cu riscul crescut de mortalitate și rehospitalizare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Arch Intern Med, 161, 1849-1856.

Konstam, V., Moser, DK și De Jong, MJ (2005). Depresie și anxietate în insuficiența cardiacă. J Card Fail, 11, 455-463.

De Jong, M., Moser, DK și Chung, ML (2005). Predictori ai stării de sănătate a pacienților cu insuficiență cardiacă. Prog Cardiovasc Nurs, 20, 155-162.

Krumholz, HM, Butler, J., Miller, J., și colab. (1998). Importanța prognostică a suportului emoțional pentru pacienții vârstnici internați cu insuficiență cardiacă. Circulation, 97, 958-964.

Bennett, SJ, Pressler, ML, Hays, L., și colab. (1997). Variabile psihosociale și spitalizare la persoanele cu insuficiență cardiacă cronică. Prog Cardiovasc Nurs, 12, 4-11.

Moser, DK și Mann, DL (2002). Îmbunătățirea rezultatelor în insuficiența cardiacă: nu este neobișnuit dincolo de îngrijirea obișnuită. Circulation, 105, 2810-2812.

Stewart, S. și Horowitz, JD (2002). Intervenția la domiciliu în insuficiența cardiacă congestivă: implicații pe termen lung asupra readmisiei și supraviețuirii. Circulation, 105, 2861-2866.

Gwadry-Sridhar, FH, Arnold, JM, Zhang, Y., și colab. (2005). Studiu pilot pentru a determina impactul unei intervenții educaționale multidisciplinare la pacienții internați cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 150, 982.

Krumholz, HM, Amatruda, J., Smith, GL și colab. (2002). Studiu randomizat al unei intervenții de educație și sprijin pentru a preveni readmisia pacienților cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 39, 83-89.

Grady, KL, Dracup, K., Kennedy, G., și colab. (2000). Managementul în echipă a pacienților cu insuficiență cardiacă: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății de la Cardiovascular Nursing Council al Asociației Americane a Inimii. Circulation, 102, 2443-2456.

Comisia pentru sănătate și comportament. (2001). Cercetare, practică și politici, Consiliul pentru neuroștiință și sănătatea comportamentală. Sănătate și comportament: interacțiunea influențelor biologice, comportamentale și societale. Washington, DC: Institutul de Medicină.

Prochaska, JO, DiClemente, CC și Norcross, JC (1992). În căutarea modului în care oamenii se schimbă. Aplicații la comportamentele de dependență. Am Psychol, 47, 1102-1114.

Prochaska, JO și DiClemente, CC (1992). Etape ale schimbării în modificarea comportamentelor problematice. Prog Behav Modif, 28, 183-218.

Rubak, S., Sandbaek, A., Lauritzen, T., et al. (2005). Interviul motivațional: o revizuire sistematică și meta-analiză. Br J Gen Pract, 55, 305-312.

Miller, WR și Rollnick, S. (2002). Interviul motivațional: pregătirea oamenilor pentru schimbare (ed. a II-a). New York: Guilford Press.

Riegel, B., Dickson, VV, Hoke, L., et al. (2006). O abordare de consiliere motivațională pentru îmbunătățirea auto-îngrijirii insuficienței cardiace: mecanisme de eficacitate. J Cardiovasc Nurs, 21, 232-241.

Leichsenring, F., Hiller, W., Weissberg, M., și colab. (2006). Terapie cognitiv-comportamentală și psihoterapie psihodinamică: tehnici, eficacitate și indicații. Am J Psychother, 60, 233-259.

Saarmann, L., Daugherty, J., & Riegel, B. (2000). Predarea pacientului pentru a promova schimbarea comportamentală. Nurs Outlook, 48, 281-287.

Paul, S. și Sneed, N. (2004). Strategii pentru schimbarea comportamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă. Am J Crit Care, 13, 305-313.

Stromberg, A. (2005). Rolul crucial al educației pacientului în insuficiența cardiacă. Eur J Heart Fail, 7, 363-369.

Fulmer, TT, Feldman, PH, Kim, TS și colab. (1999). Un studiu de intervenție pentru a îmbunătăți conformitatea cu medicamentele la persoanele în vârstă care locuiesc în comunitate. J Gerontol Nurs, 25, 6-14.

McKenney, JM, Munroe, WP și Wright, JT, Jr. (1992). Impactul unui ajutor electronic pentru conformitatea cu medicamentele asupra controlului tensiunii arteriale pe termen lung. J Clin Pharmacol, 32, 277-283.

Wolfe, SC, & Schirm, V. (1992). Consiliere cu medicamente pentru vârstnici: efecte asupra cunoștințelor și complianței după externarea din spital. Geriatr Nurs, 13, 134-138.

Fonarow, GC, Stevenson, LW, Walden, JA, et al. (1997). Impactul unui program cuprinzător de management al insuficienței cardiace asupra readmiterii în spital și asupra stării funcționale a pacienților cu insuficiență cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 30, 725-732.

West, JA, Miller, NH, Parker, KM și colab. (1997). Un sistem cuprinzător de management al insuficienței cardiace îmbunătățește rezultatele clinice și reduce utilizarea resurselor medicale. Am J Cardiol, 79, 58-63.

Whellan, DJ (2005). Managementul bolii insuficienței cardiace: implementare și rezultate. Cardiol Rev, 13, 231-239.

Tsuyuki, RT, McKelvie, RS, Arnold, JM și colab. (2001). Precipitanți acut de exacerbări ale insuficienței cardiace congestive. Arch Intern Med, 161, 2337-2342.

CAPITOLUL 60

Tulburări cognitive în insuficiența cardiacă

Insuficiența cardiacă afectează aproximativ 5 milioane de americani, cu aproximativ 550.000 de cazuri noi pe an. Ratele de readmisie în spitale sunt în medie de 40% până la 50% după externare, la un cost mediu de 12.400 USD per internare.1-3 Se estimează că aproximativ 55% din readmisii pot fi prevenite4, o constatare care este în mare parte atribuită dificultăților de a adera la regimuri de medicamente complexe, dificultăților de a adera la restricții alimentare în insuficiență cardiacă și întârziere a insuficienței cardiace. includ dificultăți de respirație sau dispnee, oboseală extremă, edem și tulburări cognitive, ultima dintre acestea fiind punctul central al acestui capitol.

Deficiența cognitivă la pacienții cu insuficiență cardiacă include (l) scăderea capacității de a susține atenția și concentrarea; (2) capacitatea de memorie diminuată; (3) capacitatea redusă de a se angaja în sarcini care necesită funcții executive ale creierului, inclusiv

rezolvarea de probleme și raționamentul abstract; și (4) scăderea vitezei motorii, reflectată în timp de reacție mai lent.6-8 În general, există un consens în rândul autorităților cu privire la domeniile deficienței cognitive asociate cu insuficiența cardiacă.

În ciuda relevanței clinice și a costurilor emoționale, sociale și tangibile pentru pacienții cu insuficiență cardiacă și cei implicați în îngrijirea acestora, afectarea cognitivă a primit în mod tradițional o atenție relativ mică în literatura de specialitate.9-10 Simptomele dispneei, oboselii și edemului au atras un interes și studiu mai mare; de fapt, pacienții cu deficiențe cognitive sunt adesea excluși în ceea ce privește eligibilitatea pentru participarea la studiile legate de insuficiența cardiacă. Prevalența deficienței cognitive la pacienții de peste 65 de ani cu insuficiență cardiacă este aproape dublă (de 1,96 ori) față de populația generală.10

Calitatea vieții legate de sănătate (HRQL) – un construct multidimensional în care pacientul își evaluează starea de sănătate în comparație cu ceea ce spera să fie – este compromisă semnificativ la pacienții cu insuficiență cardiacă. Există dovezi care sugerează posibilitatea unei relații curbilinii între afectarea cognitivă și HRQL; acei indivizi cu cel mai mare grad de afectare cognitivă au cele mai mari scoruri HRQL, iar indivizii cu deficiență cognitivă mai puțin severă au scoruri mai mici.13 Această constatare aparent paradoxală poate fi atribuită capacității compromise a indivizilor mai cu deficiențe cognitive de a-și evalua abilitățile cognitive într-un mod realist, pe cei cu deficit cognitiv, asemănător inimii, ca fiind realist.14 eșecul care nu prezintă deficite cognitive este mai probabil să aibă scoruri HRQL mai mari; această constatare pune la îndoială fiabilitatea și validitatea unui subset de auto-rapoarte HRQL (persoane cu insuficiență cardiacă severă, care prezintă, de asemenea, o afectare cognitivă mai severă și pacienți asimptomatici fără afectare cognitivă). Cu toate acestea, această constatare nu neagă importanța evaluării HRQL la pacienții cu insuficiență cardiacă.

PREVALENTA

Literatura de specialitate privind prevalența deficienței cognitive în insuficiența cardiacă este rară. Se caracterizează prin inconsecvența instrumentației, precum și lipsa profunzimii instrumentelor de evaluare utilizate.15,16 Având în vedere diversitatea abordărilor pentru studiul deficienței cognitive, inclusiv utilizarea modelelor experimentale care sunt insuficient de puternice, nu este surprinzător faptul că ratele de prevalență raportate variază de la aproximativ 25% la 80%.8 O estimare mai conservatoare este de 25% până la 80%.8

Feola și colegii19 au raportat că gradul de afectare cognitivă la majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă este ușor. Cu toate acestea, o pătrime dintre pacienții cu insuficiență cardiacă prezintă o afectare cognitivă moderată până la severă. Severitatea deficienței cognitive este corelată cu clasificarea New York Heart Association (NYHA); cu cât afectarea este mai gravă, cu atât este mai probabil ca clasificarea NYHA să fie mai mare (clasa IV).20

În stadiile incipiente ale insuficienței cardiace, afectarea cognitivă se manifestă ca mai nuanțată, mai intermitentă și mai dificil de recunoscut decât în stadiile ulterioare ale insuficienței cardiace. Severitatea afectării este corelată cu vârsta și invers corelată cu

fracția de ejecție a ventriculului stâng. Deși constatările sunt inconsecvente, gradul de afectare cognitivă nu este asociat cu tensiunea arterială sistolică sau diastolică, care poate fi rezultatul tratamentului tensiunii arteriale.8 Datorită manifestării episodice, inconsistente și instabile a deteriorării cognitive, în special în stadiile incipiente, screening-ul cognitiv periodic poate fi cel mai eficient pentru detectarea și intervenția adecvată.

UN CADRU CONCEPTUAL

Au existat puține încercări sistematice de a viza populații specifice de indivizi cu insuficiență cardiacă în ceea ce privește cauza și severitatea deficienței cognitive. Majoritatea studiilor nu sunt ghidate de un cadru conceptual; din acest motiv, înțelegerea prevenirii și atenuării declinului cognitiv este serios limitată. Pe baza unei revizuiri a literaturii de specialitate a fiziopatologiei deficienței cognitive la pacienții cu insuficiență cardiacă, precum și a constatărilor HRQL în

FIGURA 60-1 Model conceptual al deficitelor cognitive în insuficiența cardiacă. FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; NYHA, New York Heart Association (clasificare). (Din Bennett, SJ, Sauve, MJ, Shaw, RM (2005). Un model conceptual al deficitelor cognitive în insuficiența cardiacă cronică. J. Nurs. Savanți. 37, 222-228.)

pacienții cu insuficiență cardiacă, Bennett și colegii21 au oferit un cadru de lucru pentru realizarea eforturilor de cercetare viitoare. Modelul propus permite includerea și evaluarea cauzei și evaluarea variabilelor cheie, cum ar fi depresia și HRQL. Modelul prezintă, de asemenea, oportunități de extindere a bazei de cunoștințe pentru a lua decizii mai bune și bazate pe dovezi.

Bennett și colegii6 au sugerat că insuficiența circulatorie reprezintă majoritatea dificultăților asociate cu afectarea cognitivă la pacienții cu insuficiență cardiacă; această viziune este susținută în literatură. Modelul identifică factori care contribuie suplimentar la funcționarea cognitivă afectată: vârsta, condițiile comorbide și efectele lor combinate (de exemplu, hipertensiune arterială și simptome depresive), precum și covariate, cum ar fi medicamentele și educația. Figura 60-1 elucidează relațiile propuse între acești contributori și modul în care aceștia se pot informa reciproc cu privire la tratament.

MECANISME RESPONSABILE DE DETERMINAREA COGNITIVĂ: SCHIMBĂRI STRUCTURALE ȘI FUNCȚIONALE ÎN INTERIOR

CREIERUL

Înțelegerea cauzei în ceea ce privește insuficiența cardiacă și declinul cognitiv este esențială pentru identificarea pacienților cu cea mai mare probabilitate de a experimenta tulburări cognitive. Cauza are, de asemenea, implicații semnificative pentru intervențiile menite să amelioreze sau să oprească declinul cognitiv. Cu toate acestea, multe dintre studii s-au bazat pe abordări eterogene de eșantionare cu diverse mecanisme fiziopatologice subiacente (de exemplu, candidați la transplant de inimă, populații bazate pe comunitate), ceea ce duce la dificultăți în abordarea problemelor legate de cauză.8

Există dovezi puternice că insuficiența circulatorie duce la perfuzie cerebrală inadecvată și că hipoxia cerebrală este cauza principală probabilă a declinului cognitiv.7 Embolia cardiogenă a fost, de asemenea, propusă ca mecanism fiziopatologic de bază.8 Hipoxemia, posibil rezultată din apneea în somn,22, precum și anomalii la pacienții cu vâscozitate sanguină, precum și alte mecanisme potențiale dezhidratate23 au fost propuse.

Studiile pe modele animale sunt relevante pentru discutarea cauzei la pacienții cu insuficiență cardiacă. Aceste studii sugerează că privarea de oxigen este implicată în autoneurotoxicitate sau moartea celulelor neuronale. Zonele creierului care sunt deosebit de susceptibile la privarea de oxigen sunt hipocampul, amigdala, lobii frontali și cerebelul.24-25.

Deși înțelegerea actuală a modificărilor structurale și funcționale la oameni este limitată, eforturile de cercetare în curs pot fi promițătoare.7 Tehnicile de evaluare la oameni includ

utilizarea unor instrumente costisitoare de măsurare, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), tomografia cu emisie de pozitroni (PET), tomografia computerizată (CT), tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici (SPECT), imagistica transcranală transcranală (SPECT), imagistica transcranală transcranală. spectroscopie în infraroșu apropiat, sânge venos jugular și scanare cerebrală. Aceste studii, din păcate, sunt limitate de dimensiunea eșantionului, din cauza costurilor asociate și a sarcinii respondenților. În plus, grupurile de comparație nu sunt adesea incluse, iar modificările în timp nu sunt măsurate. O excepție notabilă este studiul realizat de Woo și colegii.26 Nouă pacienți cu insuficiență cardiacă au fost comparați cu 27 de participanți sănătoși de vârstă. Rezultatele RMN au arătat că pacienții cu insuficiență cardiacă de clase III și IV NYHA au avut pierderi semnificative de substanță cenușie în cortexul insular, cortexul frontal, girusul parahipocampal, cingulatul, cortexul cerebelos și nucleele cerebrale profunde, în comparație cu indivizii sănătoși de vârstă. Aceste regiuni ale creierului sunt cruciale pentru funcționarea cognitivă și reglarea cardiovasculară. Woo și colegii au concluzionat că ischemia și episoadele hipotensive sunt susceptibile de a provoca deficite de perfuzie care contribuie la pierderea observată a materiei cenușii.

Într-un studiu bine conceput, Vogels și asociații8 au descoperit o relație semnificativă între afectarea cognitivă și atrofia lobului temporal medial. Memoria și funcțiile executive au fost cele două domenii cel mai frecvent afectate. Constatările sunt dovezi ale unui mecanism patofiziologic mediat hemodinamic, având în vedere vulnerabilitatea lobului temporal medial la oxigenarea inadecvată care rezultă din hipoperfuzie.25,27.

Într-un mic studiu de grup de comparație, Alves și colegii de muncă28, folosind SPECT, au descoperit că persoanele cu insuficiență cardiacă au reduceri semnificative ale fluxului sanguin cerebral. Diferențele dintre pacienți și grupul de comparație de persoane în vârstă au fost demonstrate în zone structurale, cum ar fi segmentele precuneus și cuneus, cortexul temporoparietal lateral drept și girusul cingulat posterior. Reducerea fluxului sanguin cerebral a fost corelată cu afectarea cognitivă, așa cum a fost evaluată de Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination. Aceste rezultate trebuie privite cu prudență din cauza dimensiunii reduse a eșantionului. În mod similar, Schmidt și colegii,29, pe baza rezultatelor RMN, au găsit rate mai mari de infarcte cerebrale și atrofie corticală, precum și scoruri mai mici la testele neuropsihologice, la pacienții cu cardiomiopatie dilatată idiopatică, în comparație cu martorii sănătoși de vârstă.

Un model consistent susține asocierea localizării pierderii materiei cenușii cu afectarea cognitivă. Modificările structurale și funcționale ale creierului sunt asociate cu reduceri ale fluxului sanguin cerebral și cu infarcte silențioase ale creierului. Aceste modificări sunt asociate cu dificultăți în perceperea simptomelor legate de insuficiența cardiacă (cortexul insular și cortexul cingulat, zonele care primesc și procesează inputul viscerosenzorial), în plus față de dificultăți de memorie, atenție și concentrare.

Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a izola mecanismele direct responsabile de modificările observate în funcționare. Rămâne neclar care sunt implicațiile pe termen scurt și lung ale acestor constatări în ceea ce privește funcționarea cognitivă. După cum a

remarcat Pressler7, din cauza cheltuielilor asociate cu măsurătorile imagistice, pe lângă povara pe care o pune asupra pacientului și familiei, este probabil ca studiile viitoare să continue să aibă o amploare redusă și, prin urmare, generalizarea constatărilor va fi limitată.

FACTORI CONTRIBUITORI

SI COVARIATE

În încercarea de a înțelege în mod sistematic cauzele deficienței cognitive la pacienții cu insuficiență cardiacă, este important să se ia în considerare factorii contributivi și covariabilele insuficienței cardiace. După cum sa discutat anterior, insuficiența circulatorie a fost identificată ca fiind cheie, la fel ca și infarctele cerebrale tăcute; ambele sunt susceptibile de a afecta atenția, memoria de lucru, alte memorie, învățarea, funcționarea executivă și viteza psihomotorie.0-21-30.

Deficiența cognitivă la pacienții cu insuficiență cardiacă este asociată semnificativ cu vârsta, activitățile din viața de zi cu zi și independența generală redusă, precum și clasificarea NYHA.31 Reducerile fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) sunt, de asemenea, asociate cu afectarea cognitivă.29 O relație între afectarea cognitivă și prezența apolipoproteinei E-e4 (apolipoproteinei E-e4) a fost stabilită în alelul individual de risc (A-e4). cu insuficiență cardiacă.8 Studiile au arătat că interacțiunile genă-mediu dintre genotipul ApoE și factorii de risc cardiovascular pot accelera declinul cognitiv la vârstnici.32

În ceea ce privește vârsta, rezultatele cercetărilor sunt limitate de studii care nu reprezintă întreaga gamă de posibilități. În general, persoanele în vârstă (mai mare de 70 de ani) tind să aibă o incidență mai mare a deficitelor cognitive decât indivizii mai tineri.30 Deficitele cognitive sunt asociate cu vârsta, care interacționează probabil cu severitatea insuficienței cardiace, în măsura în care apariția deficiențelor cognitive este asociată cu severitatea clasificării NYHA. Persoanele în vârstă sunt mai predispuse decât persoanele mai tinere să aibă schimbări de lichide și deshidratare, care sunt, de asemenea, asociate cu deficiențe cognitive.18 Cu toate acestea, studiile cu participanți de control de vârstă potriviți nu au evidențiat o relație semnificativă între vârstă și afectarea cognitivă la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Condițiile medicale majore coexistente contribuie la afectarea cognitivă la pacienții cu insuficiență cardiacă și pot combina descoperirile care leagă insuficiența cardiacă cu afectarea cognitivă. De exemplu, date convingătoare au apărut din studiile la pacienți cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC). Atunci când este severă, s-a descoperit că BPOC provoacă hipoxie cerebrală. În studiile în care pacienții au diagnostice atât de insuficiență cardiacă, cât și de BPOC (aproximativ 12%), rezultatele indică faptul că aceștia au mai multe șanse de a fi afectați cognitiv, necesitând frecvent îngrijire la domiciliu.0,22.

Persoanele cu afecțiuni neurologice, cum ar fi accidentul vascular cerebral și cele cu antecedente de abuz de alcool și substanțe, sunt, de asemenea, susceptibile să evidențieze o deteriorare cognitivă. În cazul accidentului vascular cerebral, persoanele în vârstă, femeile

și cele cu FEVS mai compromisă prezintă un risc crescut de afectare cognitivă. Riscul de accident vascular cerebral crește liniar: o creștere de 18% pentru fiecare scădere de 5% a FEVS.33

Studiile au demonstrat în mod constant o asociere între deficiența cognitivă și hipertensiune arterială.7,30 Cu toate acestea, cercetătorii nu au controlat prezența tulburărilor cardiovasculare, cum ar fi insuficiența cardiacă. Este important că tratamentul hipertensiunii arteriale este eficient în reducerea insuficienței cardiace cu debut nou cu 50%.7,34 Jennings33 a propus un mecanism vascular, sugerând că hipertensiunea provoacă modificări în autoreglare a fluxului sanguin cerebral, dar la presiuni mai mari decât la indivizii normotensivi. Scăderea fluxului sanguin cerebral reprezintă probabil scoruri semnificativ mai mici în memoria de lucru, potrivit Jennings.

Au fost raportate deficiențe cognitive și la pacienții cu diabet, cancer de sân, lupus și fibromialgie; aceste constatări oferă o perspectivă mai largă cu privire la legătura dintre deficiența cognitivă și condițiile medicale coexistente. Din cauza combinației probabile, cercetătorii din studiile viitoare ale pacienților cu insuficiență cardiacă trebuie să controleze sau să excludă afecțiunile medicale comorbide pentru a înțelege mai bine contribuțiile unice ale insuficienței cardiace la afectarea cognitivă.

Respirația cu tulburări de somn și insuficiența cardiacă (vezi capitolul 32)

Somnolența în timpul zilei interferează cu luarea deciziilor, în special în ceea ce privește îngrijirea de sine. Întreruperile de somn și privarea de somn sunt relativ frecvente la pacienții cu insuficiență cardiacă și sunt asociate cu creșterea în vârstă, boli comorbide, exces de greutate corporală, lipsă de exerciții fizice, consum excesiv de alcool și insomnie cronică.30 Killgore și asociații37 au demonstrat că atenția și concentrarea, memoria de lucru și funcționarea executivă sunt compromise atunci când indivizii sunt lipsiți de somn. Această constatare are implicații importante pentru luarea deciziilor și auto-îngrijirea la pacienții cu insuficiență cardiacă. Rezultatele sugerează importanța screening-ului pentru tulburările de respirație în somn la pacienții cu insuficiență cardiacă, în special la pacienții care prezintă tulburări cognitive. Efectul tratamentului pentru tulburările respiratorii și depresia în timpul somnului și influența acestuia asupra autoîngrijirii trebuie înțelese în continuare, deoarece are implicații semnificative pentru autoîngrijire. Următoarea secțiune se concentrează în mod specific pe condiția comorbidă a depresiei și relația acesteia cu afectarea cognitivă la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Depresie și insuficiență cardiacă

Una dintre cele mai comune dintre toate afecțiunile mentale este depresia, care include atât simptome subiective, cum ar fi senzația de speranță și lipsă de valoare, cât și simptome obiective, cum ar fi scăderea apetitului și dificultăți de atenție. Depresia clinică afectează funcționarea zilnică. Pacienții care raportează o scădere a interesului și a dispoziției depresive timp de cel puțin 2 săptămâni îndeplinesc criteriile pentru diagnosticul de depresie clinică.13

Sullivan și colegii38 au estimat că depresia și afectarea psihologică pot fi responsabile pentru aproape 25% din cele 20 de miliarde de dolari asociate cu tratarea insuficienței cardiace.

Determinarea incidenței depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă este dificilă din cauza variațiilor de metode. Ratele nu sunt consistente între pacienții din casele de bătrâni și cei care trăiesc independent. În plus, anchetatorii au folosit diverse metode de diagnostic și instrumente pentru a măsura severitatea depresiei.13

Studiile au arătat că severitatea depresiei este în mod semnificativ legată de creșterea mortalității în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. În comparație cu pacienții cu insuficiență cardiacă care nu erau depresivi, cei clasificați ca depresivi sever au avut rate de mortalitate de patru ori mai mari pe o perioadă de 2 ani.

870 perioada de urmărire poststudiu. Desi majoritatea studiilor au demonstrat o asociere semnificativa intre depresia I si insuficienta cardiaca, incidenta depresiei la pacientii cu insuficienta cardiaca variaza considerabil; ratele raportate variază de la 14% la 36%.39-40 Studiile arată că chiar și după ce depresia a fost tratată cu succes și simptomele s-au ameliorat, nu este neobișnuit ca CH 60 să reapară depresia. Studiul realizat de Segal și asociații41, deși nu este specific pacienților cu insuficiență cardiacă, a arătat că mai mult de 80% dintre pacienții tratați pentru depresie prezentau risc de episoade multiple de depresie.

Natura relației dintre depresie și insuficiență cardiacă a fost ascunsă de părtinirea selecției în studiile de cercetare. Se pare că pacienții cu insuficiență cardiacă care participă la aceste studii sunt mai sănătoși, cu mai puține plângeri fizice, decât pacienții cu insuficiență cardiacă care refuză să participe. În plus, unele simptome, cum ar fi oboseala și insomnia, pot fi asociate cu insuficiența cardiacă și, prin urmare, nu sunt raportate ca simptome depresive. Astfel, numărul de pacienți cu insuficiență cardiacă care sunt deprimați poate fi subestimat în aceste studii.

Mecanismul prin care depresia contribuie la rezultate mai slabe pentru pacienții cu insuficiență cardiacă este neclar. Dezbaterea despre dacă depresia este un factor de risc pentru insuficiența cardiacă, dacă insuficiența cardiacă poate stimula depresia sau dacă cele două interacționează într-un fel continuă în literatura de specialitate. Există un acord că, din cauza componentelor comportamentale și fiziologice ale depresiei, pacienții cu insuficiență cardiacă care sunt deprimați prezintă un risc mai mare de mortalitate și morbiditate. Depresia este asociată cu respectarea mai slabă a regimurilor medicale, ceea ce are consecințe semnificative pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. S-a demonstrat că pacienții care suferă atât de insuficiență cardiacă, cât și de depresie au un tonus simpatic ridicat, hipercortizolism, agregabilitate plachetară crescută și niveluri crescute de markeri inflamatori.13

Deoarece evaluarea depresiei este crucială în tratament, evaluarea precisă este cheia. Foreman și colegii42 au oferit o comparație utilă a caracteristicilor clinice ale delirului,

demenței și depresiei. Ei au identificat diferențe importante în caracteristicile clinice, cum ar fi debutul, cursul, ciclul somn-veghe și memoria. De exemplu, la pacienții depresivi, afectul este deprimat și starea de spirit este disforică cu teme de lipsă de speranță, neputință sau autodepreciere, în timp ce la pacienții cu demență, afectul tinde să fie inadecvat și labil, cu gânduri sărace, dificultăți de a găsi cuvinte și posibile afazie și agnozie. De asemenea, este important să se evalueze și să diferențieze simptomele depresive somatice ale insuficienței cardiace și simptomele asociate cu depresia. Instrumentele de evaluare, cum ar fi Scala de depresie Beck, permit evaluarea și analiza sistematică a rezultatelor care includ atât simptome depresive somatice de oboseală și insomnie, simptome asociate cu insuficiența cardiacă, cât și simptome asociate cu depresia.

Depresia este asociată cu rate crescute de mortalitate în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă și pare să fie liniar legată de severitatea depresiei. Condițiile psihiatrice comorbide, cum ar fi tulburările de anxietate, sunt puternic asociate cu depresia. Literatura de specialitate se concentrează pe tratamentul medical al depresiei la pacienții cu insuficiență cardiacă, care este descris ca sigur și eficient pentru depresie la pacienții cu boli cardiovasculare.43 Trebuie luate în considerare și terapii adjuvante alternative sau complementare, cum ar fi terapia cognitiv-comportamentală.13

FUNCȚIILE COGNITIVE LEGATE DE AUTOINGRIJIREA LA PACIENȚII CU INSUFICIENTĂ CARDIACA

Potrivit lui Dickson și asociații,2 „Funcția cognitivă se referă la abilitățile de procesare a informațiilor de atenție, învățare și memorie, funcționarea executivă (de exemplu, flexibilitatea cognitivă și raționamentul abstract), abilitățile vizual-spațiale și de construcție vizuală, abilitățile psihomotorii, abilitățile perceptive și limbajul – funcții critice pentru îngrijirea de sine” (p. 426). Pentru persoana cu insuficiență cardiacă, auto-îngrijirea include monitorizarea simptomelor, luarea medicamentelor prescrise, respectarea restricțiilor alimentare, exercițiile fizice, ținerea de întâlniri și menținerea activităților instrumentale ale vieții de zi cu zi. În secțiunea următoare, sunt descrise sarcinile de auto-îngrijire și sunt discutate funcțiile cognitive asociate cu performanța acestora. Sunt identificate teste legate de fiecare funcție cognitivă și este descrisă tehnologia de asistență care poate compensa afectarea ușoară.

Regimul de medicație

Potrivit lui Insel și colegii,44 aderarea la regimurile de medicamente poate fi mai mult o funcție a capacității decât a atitudinii. Planificarea de a lua medicamente necesită abilitățile de a crea un plan (care implică funcționarea executivă și raționament abstract), de a implementa planul (care implică atenție și memorie pe termen scurt), de a-ți aminti să ia medicamentele la momentele corecte (care implică memoria pe termen lung și abilități atât vizual-spațiale, cât și vizuale-constructive în percepția unui ceas prescris, care implică administrarea de medicamente în fața oricărei persoane), funcționarea și memoria pe termen lung) și amintirea dacă medicamentul a fost luat așa cum s-a dorit (ceea ce implică memoria de lucru).

Deteriorarea memoriei și a concentrării este frecvent raportată de pacienții cu insuficiență cardiacă.21 Potrivit lui Miller și asociații45, memoria de lucru este tipul de memorie care este necesar pentru planificarea și efectuarea comportamentului. Experiența obișnuită de a păși într-o cameră doar pentru a uita motivul pentru care intră în acea cameră este frustrantă, dacă nu jenantă. Pentru un pacient cu insuficiență cardiacă, o întrerupere în timpul tratamentului poate determina pacientul să uite dacă medicamentul a fost efectiv luat. Acest lucru, la rândul său, ar putea duce fie la omiterea unei doze, fie la administrarea medicamentului de două ori. Dacă un pacient este întrerupt în timp ce ia medicamente, memoria de lucru îi permite să revină la sarcină după ce s-a ocupat de întrerupere.

Memoria de lucru nu este considerată complet diferită de memoria pe termen scurt; este considerat a fi o combinație de memorie pe termen scurt și alte funcții precum atenția și procesarea informațiilor.46 Deoarece memoria de lucru este strâns legată de inteligență, măsurile memoriei de lucru pot fi părtinitoare în ceea ce privește educația și clasa socială. Memoria de lucru poate fi evaluată prin porțiunea Digit Span a Wechsler Adult Intelligence Scale, în care pacientului i se cere să repete secvențele numerice înainte și apoi înapoi.26 Opțiunile de tehnologie de asistență pentru a ajuta pacienții cu insuficiență cardiacă să-și ia medicamentele așa cum sunt prescrise s-au extins. De exemplu, un ceas de memento de medicamente poate fi programat cu până la 12 mementouri de medicamente, inclusiv mesaje text cu numele și puterea medicamentului sau alte solicitări. Opțiunile de alarmă includ alarmă sonoră, alarmă text, vibrație și o combinație a acestora. Majoritatea modelelor de telefoane mobile au, de asemenea, instrumente de memento care ar putea fi folosite pentru a reaminti pacientului regimul de medicamente.

Pentru pacienții care au probleme în identificarea medicamentelor, dozatoarele automate de pastile sunt utile deoarece au alarme și distribuie un set de pastile într-un puț de medicamente. Cea mai avansată opțiune este un dozator de pastile monitorizat, care nu numai că poate elibera o lună de medicamente la diferite intervale (de până la șase ori pe zi), dar poate fi și programat să cheme un îngrijitor dacă medicamentele nu sunt luate la timp. Administrarea individuală a medicamentelor poate fi programată cu memento-uri text sau vocale.

Diete cu conținut scăzut de sodiu

Pacienții cu insuficiență cardiacă sunt sfătuiți în mod obișnuit să facă modificări în alimentația lor, în special în ceea ce privește conținutul de sodiu al alimentelor. Deficiențe în funcționarea executivă

ar putea fi un motiv pentru care majoritatea pacienților cu insuficiență cardiacă nu respectă îndeaproape ghidurile alimentare.2

Planificarea, gândirea abstractă și judecata sunt toate componente ale funcțiilor executive ale creierului.20-47 Potrivit lui Cullen și colegii, deficiența cognitivă legată de afecțiunile vasculare se caracterizează, de asemenea, prin afectarea fluenței verbale.48 Deteriorările

fluenței verbale, inclusiv abilitățile de citire de bază, pot împiedica procesul de selecție al pacientului, precum și capacitatea de a-și urma instrucțiunile de pregătire.

Măsurile obișnuite ale acestor funcționări executive includ teste de realizare a traseului, similare unei sarcini de conectare a punctelor, în care pacienților li se cere să conecteze numerele în secvență (fie 1—2—3 ... fie o formă mai complexă, cum ar fi 1—A—2—B—3—C ...). Testele de fluență verbală includ denumirea obiectelor, cum ar fi animalele, sau solicitarea unei persoane să spună cât mai multe cuvinte care încep cu o anumită literă într-un minut.

Cititoarele de text care citesc cu voce tare o pagină întreagă de text, precum și pixurile de citire care citesc textul cuvant cu cuvânt, sunt disponibile pacienților cu insuficiență cardiacă pentru a ajuta la fluența citirii. Datorită portabilității lor, pixurile de citit sunt ideale pentru a le duce la magazin și pentru a identifica conținutul de sodiu din alimente prin scanarea etichetei. Multe dintre adaptările utilizate pentru indivizii cu vedere slabă pot ajuta pacienții cu insuficiență cardiacă să adere la o dietă săracă în sodiu; aceste adaptări includ liste de cumpărături bazate pe imagini și cărți de bucate cu coduri de culori, care reduc nevoia de citire și fluență verbală.

Monitorizarea simptomelor

Potrivit lui Dickson și asociații,2 monitorizarea simptomelor implică abilități cognitive complexe. De exemplu, pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să-și amintească să verifice zilnic simptomele specifice, cum ar fi umflarea gleznelor. Învățarea implică atât atenție, cât și memorie pe termen lung; pacienții trebuie să învețe că umflarea gleznelor poate indica faptul că se confruntă cu retenție de lichide. În plus, trebuie să asocieze retenția de lichide cu o acțiune imediată, cum ar fi anunțarea furnizorului de asistență medicală adecvat sau administrarea unui diuretic suplimentar. Dacă memoria, judecata și planificarea sunt afectate, retenția de lichide poate rămâne netratată.2 Deși multe instrumente de screening cognitiv au o componentă de reamintire întârziată, doar ecranele cognitive bazate pe informatori abordează afectarea memoriei pe termen lung sau a abilităților de învățare. Învățarea de noi rutine poate fi dificilă pentru mulți adulți în vârstă; asistenții de date personale (PDA) pot oferi indicii verbale și memento-uri. Pentru persoanele cu deficiențe cognitive, furnizorii de tehnologie de asistență au dezvoltat programe specifice care pot fi adaptate pentru utilizare legate de insuficiența cardiacă; ei pot păstra o evidență pentru furnizorul de servicii medicale cu privire la cât de bine aderă persoana la planul său de tratament. O astfel de opțiune de programare ar fi ca individul să înregistreze procentul de apă în PDA-ul său. Dacă procentul atinge un nivel țintă, PDA-ul va indica pacientul cu insuficiență cardiacă să ia măsurile adecvate, cum ar fi apelarea furnizorului de asistență medicală sau ajustarea medicamentelor conform prescripției.

Cântarul electronic poate ajuta pacienții care au insuficiență cardiacă cu retenție de apă (în trepte de 0,1%) și cei cu creștere în greutate. Cântarele simple ale analizorului corporal afișează citirile în numere digitale mari. Opțiunile mai avansate permit urmărirea a până la

10 citiri, programarea alertelor către ținte și chiar imprimări ale citirilor care ar putea fi revizuite de către un îngrijitor sau un furnizor de servicii medicale.

Gestionarea greutății și exerciții fizice regulate

Atenția poate fi considerată o abilitate cognitivă de bază în măsura în care este necesară pentru îndeplinirea altor funcții cognitive, cum ar fi calculele și planificarea. S-a constatat că abilitățile de atenție sunt compromise la un subgrup semnificativ de pacienți cu insuficiență cardiacă.49 Una dintre provocările în detectarea deficienței atenției la pacienții cu insuficiență cardiacă este aceea că abilitatea poate fluctua în funcție de sarcină sau de momentul zilei.42,47 Pacienții cu deficit de atenție pot fi ușor distrași.47 Fluctuațiile atenției și scăderea generală a memoriei și a funcțiilor executive pot fi atenuate prin exercițiul complet750. (numărând înapoi de la 100 pe 7s), este un test folosit în mod obișnuit pentru a evalua deficiențe ale atenției.

Dezvoltarea de noi activități pentru pierderea în greutate și creșterea fitnessului general sunt obiective generale pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Bicicletele motorizate permit individului să-și miște picioarele într-un exercițiu pasiv în care motorul poate reduce treptat asistența la mișcare. Ideale pentru pacienții cu insuficiență cardiacă care au fost anterior inactivi, versiunile în miniatură ale acestor aparate sunt suficient de mici pentru a încăpea sub un birou.

Monitoare de puls sunt, de asemenea, benefice. Proiectate inițial pentru sportivii care au căutat o alternativă la monitoarele pentru piept sau centură, aceste monitoare confortabile în formă de semi-mănuși presupun utilizarea bazei degetului pentru detectare, ceea ce facilitează utilizarea pacienților cu insuficiență cardiacă în timpul exercițiilor fizice. Deoarece nu este folosit niciun transmițător cu aceste monitoare de puls, nu există probleme de interferență.

Interpretarea constatărilor paradoxale privind greutatea și pacienții cu insuficiență cardiacă este o provocare pentru furnizor; astfel, atunci când este cazul, pacienții cu insuficiență cardiacă se pot alătura comunității de pierdere în greutate în creștere de pe Internet. Site-urile web care oferă rețete, sfaturi și consiliere sunt disponibile ușor și ieftin. Pentru urmărirea consumului de calorii, dispozitivele de asistență precum „Countdown to Slim” oferă un monitor digital pentru urmărirea dietei, inclusiv obiectivele pentru calorii, sodiu și alte ținte.

Deficiențele cognitive semnificative pot limita capacitatea pacienților cu insuficiență cardiacă de a-și menține independența; cu toate acestea, dacă este detectată o afectare ușoară, opțiunile de tehnologie de asistență pot permite continuarea independenței fără a compromite sănătatea pacientului. Profesioniștii, cum ar fi terapeuţii ocupaţionali și consilierii de reabilitare, pot fi capabili să identifice soluții creative prin care pacienții cu insuficiență cardiacă pot acomoda deficiențe cognitive ușoare.

EVALUAREA DETERMINĂRII COGNITIVĂ

Deficiența cognitivă la pacienții cu insuficiență cardiacă are implicații pentru tratament. Unele declin ale funcțiilor cognitive pot fi legate de vârstă. Se estimează că 17% din populația în vârstă (în vârstă de 05 ani și mai mult) se luptă cu deficiențe cognitive ușoare până la moderate.51 Detectarea și evaluarea funcționării cognitive sunt semnificative atât pentru HRQL, cât și pentru managementul medical al persoanelor cu insuficiență cardiacă.

Instrumente de screening pentru tulburări cognitive

Dezvoltarea instrumentelor de screening pentru deficiența cognitivă este concepută pentru a detecta abaterile de la funcționarea cognitivă normală, mai degrabă decât pentru a identifica deficiențe în anumite funcții cognitive.0-48 Până în prezent, nu au fost dezvoltate instrumente de screening cognitiv special pentru utilizarea la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Această secțiune a capitolului acoperă teste de screening scurte, bateriile de deficiențe cognitive și scalele de raport ale informatorilor. Tabelul 00-1 oferă o prezentare generală a măsurilor de screening și a domeniilor cognitive evaluate.

Persoanele cu deficiențe cognitive ușoare raportează rareori simptome și se pot angaja în negare, chiar și atunci când deficiențele sunt evidente pentru membrii familiei și pentru furnizorii de servicii de sănătate.

despre deficiența cognitivă s-a dovedit a fi inadecvată.53 În timp ce afectarea severă poate fi detectată în timpul programărilor de îngrijire de rutină, cercetările au arătat că personalul medical este slab în a prezice afectarea moderată până la ușoară. Datorită relației dintre cogniție și mortalitate, este important ca o evaluare exactă a screening-ului să fie făcută de personalul medical corespunzător.21

Atunci când clinicienii selectează un test de screening, ei ar trebui să ia în considerare tipurile de deficiențe cognitive care sunt detectate de măsură, precum și sensibilitatea instrumentului de screening în detectarea deficiențelor mai puțin severe. De asemenea, ar trebui luate în considerare considerentele culturale și educaționale.

Mini examen de stare mentală

Instrumentul de screening cel mai frecvent utilizat atât în practică, cât și în cercetare este Mini-Mental State Examination (MMSE).18-47-48 Acest instrument a fost folosit din anii 1980 și tradus în mai multe limbi.54 MMSE a fost dezvoltat inițial pentru a detecta tulburările cognitive, mai degrabă decât tulburările cognitive. Criticile aduse acestui instrument includ (1) atât efectele de „tavan”, cât și efectele de „pardoseală”47; (2) lipsa de justificare pentru scorurile limită54; (3) sensibilitate scăzută la funcția executivă44; și (4) educație și părtiniri socioeconomice.55-56 MMSE este ușor de administrat și interpretat, iar administrarea testului este estimată a dura între 5 și 10 minute.54

Test mental prescurtat

Potrivit lui Woodford și George, testul mental abreviat (AMT) a fost derivat din MMSE; cele 10 elemente cele mai discriminatorii au fost păstrate în instrument.47 AMT evaluează afectarea memoriei pe termen lung și scurt, a atenției și a orientării. Nu este considerat suficient de sensibil pentru a detecta formele mai ușoare de afectare cognitivă, dar este sensibil în detectarea delirului și a demenței la pacienții vârstnici.47

Evaluarea Cognitivă la Montreal

Evaluarea cognitivă de la Montreal (MoCA) dezvoltată mai recent este prezentată ca un instrument de screening scurt (10 minute de administrat) pentru detectarea deficiențelor cognitive ușoare în opt domenii cognitive: „atenție și concentrare, funcții executive, memorie, limbaj, abilități vizuoconstrucționale, gândire conceptuală, calcule și orientare."57 limbi străine și studiile au stabilit valabilitatea sa în mai multe țări, inclusiv China, Coreea și Republica Cehă.

Testul de desenare a ceasului și Mini-Cog

Testul de desenare a ceasului (CDT) este un instrument de screening nonverbal în care pacientului i se cere să deseneze un ceas. Plasarea numerelor în jurul cercului necesită abilități de secvențiere vizuală-spațială, numerică și de planificare.47 Apoi pacientului i se cere să deseneze acționările pe ceas pentru a indica „ora 11 după zece minute". Testul evaluează, de asemenea, atenția pe termen lung, memoria, procesarea auditivă, programarea motrică și toleranța la frustrare.18,58 Există mai multe abordări pentru a nota CDT.58 Avantajele acestui test includ absența prejudecăților lingvistice și culturale. Riegel și colegii18 au concluzionat că CDT a fost mai bun decât MMSE la detectarea deteriorării cognitive la pacienții cu insuficiență cardiacă. Acest lucru se poate datora instabilității și naturii subtile a deficienței cognitive la pacienții cu insuficiență cardiacă, spre deosebire de pacienții cu demență.

Mini-Cog, în care la CDT se adaugă un test de reamintire de trei cuvinte, are avantajul de a evalua și memoria. A fost dezvoltat pentru a îmbunătăți CDT-ul relativ lipsit de cultură prin evaluarea reamintirii (memoria) a pacientului și, prin urmare, acoperind domeniile MMSE.55 Dacă pacientul nu este capabil să-și amintească toate cele trei cuvinte din Mini-Cog, se consideră că el sau ea are o deficiență cognitivă.

Instrument de screening al abilităților cognitive

Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI) este o mini-baterie care a fost validată în studii interetnice.55 Conține întrebări atât din MMSE, cât și din Mini-Mental Status Examination (3MS).47 Creșterea marginală a sensibilității nu este considerată suficientă deoarece este nevoie de timp suplimentar (20 de minute) pentru administrarea testului.

Examenul cognitiv Cambridge

Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination (CAMDEX) este o baterie care include anamneza atât de la pacient, cât și de la un informator, o examinare structurată și

o evaluare a stării mentale (cunoscută sub numele de CAMCOG). CAMCOG testează orientarea, limbajul, atenția, memoria, praxis, calculul, gândirea abstractă și percepția.49 Criteriile de diagnostic din Manualul de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale, ediția a patra (DSM-IV)59 și Clasificarea statistică internațională a bolilor și problemelor de sănătate conexe (ICD-9)00 sunt incluse în manualul de evaluare CAMDEX; acest lucru permite clinicianului nu numai să detecteze zonele de afectare cognitivă, ci și să diagnosticheze condiții specifice asociate cu deficiențele detectate.

Evaluarea cognitivă de către medicul generalist

Dezvoltată în Australia, măsura GPCOG combină întrebări atât pentru pacient, cât și pentru informator, pentru a detecta tulburările cognitive în rândul pacienților vârstnici.58-01 Cele 15 întrebări acoperă o varietate de sarcini utilizate în alte instrumente de screening, cum ar fi desenarea ceasului și amintirea memoriei. În plus, întrebările pentru informatori acoperă elemente precum obiectele deplasate greșite și capacitatea de a gestiona banii și medicamentele. Administrarea testului durează aproximativ 4 până la 5 minute. În comparațiile dintre GPCOG și MMSE, cei doi au fost considerați la fel de sensibili pentru screening-ul pentru demență, dar GPCOG a luat mai puțin de jumătate din timp. este mai sensibil în detectarea deficiențelor ușoare.

Recomandări pentru evaluarea deficiențelor cognitive la pacienții cu insuficiență cardiacă

Dezvoltarea tulburărilor cognitive la pacienții cu insuficiență cardiacă poate să nu fie ușor evidentă. Instrumentele de evaluare și screening, cum ar fi cele descrise în secțiunea anterioară, pot detecta prezența acelei deficiențe. În revizuirea instrumentelor de screening disponibile, clinicienii trebuie să țină cont de caracteristicile deteriorării cognitive care sunt relevante pentru managementul medical al acestor pacienți. Deși demența comorbidă poate exista, acestea depășesc domeniul de aplicare al acestui capitol.

Administrarea și interpretarea bateriilor de evaluare psihoneurologică necesită timp și forță de muncă, iar pregătirea de specialitate este necesară. Prin urmare, măsurile globale sunt utilizate frecvent, dar nu generează informațiile necesare pentru a identifica amploarea și tipurile de deficiențe cognitive, inclusiv detectarea unor deficite mai subtile, dar semnificative la pacienții cu insuficiență cardiacă. Datele generate de aceste măsuri globale nu pot fi legate de cauza unui grup larg reprezentativ de pacienți cu insuficiență cardiacă. De asemenea, rămâne neclar dacă asocierea insuficienței cardiace și a deficienței cognitive este legată de debitul cardiac scăzut sau este o funcție a mai multor afecțiuni coexistente.10-02-03

Ceea ce este clar este necesitatea screening-ului pentru prezența deficienței cognitive, astfel încât aceasta să poată fi abordată în mod proactiv în managementul medical al pacientului cu insuficiență cardiacă. Deși MMSE a fost instrumentul cel mai frecvent utilizat în

cercetare, MoCA pare a fi un ecran rapid eficient care nu are prejudecățile și limitările de scor ale MMSE.

PROGRAME DE INTERVENȚIE PENTRU PACIENȚI CU INSUFICIENTĂ CARDIACĂ ȘI INFRACȚIUNE COGNITIVĂ

Nevoile unei minorități semnificative, dar tăcute - pacienții cu insuficiență cardiacă care sunt afectați cognitiv - sunt insuficient abordate în literatura de specialitate privind intervenția în insuficiența cardiacă; o astfel de neglijare este nedumerită, având în vedere datele de prevalență. În multe programe de management specifice insuficienței cardiace, se presupune că funcționarea cognitivă este intactă la participanții săi. Pacienții cu afectare cognitivă ușoară până la moderată nu par să obțină beneficiile supraviețuirii prelungite fără evenimente sau supraviețuirii globale în astfel de programe, în comparație cu pacienții intacți din punct de vedere cognitiv. Această constatare sugerează că abordările existente ale managementului specific insuficienței cardiace trebuie reevaluate și modificate.33 McLennan și asociații28 au concluzionat că o explicație probabilă pentru relația dintre afectarea cognitivă și rezultatul clinic la pacienții cu insuficiență cardiacă este interacțiunea „ciclică” a „factorilor fiziologici, cognitivi și comportamentali” (p. 499). Cu toate acestea, trebuie luată în considerare o explicație alternativă: că afectarea cognitivă este un marker al progresiei bolii sau al bolii cerebrovasculare concomitente.

În funcție de gradul de afectare cognitivă, pacienții pot profita de pe urma dezvoltării unui plan de acțiune, conceput în parteneriat cu personalul medical, care este adaptat individual nivelului lor funcțional. Planul ar trebui să reflecte punctele forte și resursele existente ale pacientului, precum și pe cele ale rețelei sale de sprijin. După cum sa menționat în secțiunea anterioară, ori de câte ori este posibil, pot fi introduse mecanisme compensatorii și programe suplimentare, cum ar fi instruirea bazată pe Internet și dialogul interațional (de exemplu, grupurile de sprijin) pentru a aborda obstacolele specifice și a consolida abilitățile necesare.

Membrii familiei și rețelele suplimentare de sprijin pot fi, de asemenea, valorificate judicios ca resurse. Participarea membrilor familiei pare a fi cheia în programele eficiente de management al insuficienței cardiace; cu toate acestea, se știe puțin despre cum să-i implice cel mai bine pe membrii familiei în moduri care să nu diminueze autonomia și autoeficacitatea pacienților cu insuficiență cardiacă, cu și fără tulburări cognitive. Implicarea familiei în funcție de necesități, precum și sprijinul unei rețele sociale, este un factor cheie în diferențierea persoanelor cu insuficiență cardiacă considerate „experți” în auto-îngrijirea insuficienței cardiace de cei care nu sunt.03 Sunt necesare cercetări suplimentare pentru a explora acest domeniu potențial bogat de investigație.

Gama de opțiuni disponibile pacienților și rețelelor lor de sprijin crește semnificativ odată cu instruirea îmbunătățită prin Internet.04,05 Este un instrument promițător care poate servi ca un supliment important la programele de management de auto-îngrijire pentru persoanele cu deficiențe cognitive. Deși vârstnicii au mai puține șanse să acceseze internetul, numărul celor care o fac este în creștere semnificativă.4 Stromberg și colegii00

au observat că pacienții vârstnici cu niveluri de educație mai scăzute, cu ajutorul instrucțiunilor bazate pe internet, sunt capabili să asimileze informațiile necesare în condiții fără presiune. Rosamond și Paul4 au remarcat că „cărțile, buletinele informative, videoclipurile, CD-urile [discurile compacte], paginile web și programele bazate pe computer sporesc procesul de învățare și oferă oportunități suplimentare pentru educație la convenția pacienților" (p. e70). Instruirea îmbunătățită prin Internet (de exemplu, Instrumentul de management al pacientului, la http://www.am ericanheart.org/presenter.jhtml?identifier=051) facilitează repetarea și consolidarea abilităților legate de insuficiența cardiacă. Apelurile telefonice ulterioare, buletinele informative, buletinele educaționale și grupurile de sprijin pot servi, de asemenea, drept resurse suplimentare.4 Exercițiile de joc de rol pot ajuta și pacienții cu insuficiență cardiacă.

Exercițiul este o resursă suplimentară care nu a fost valorificată și investigată în mod adecvat (vezi și Capitolul 57). Tanne și colegii07 au implementat un program de exerciții cu 18 pacienți cu insuficiență cardiacă stabilă (clasa III NYHA) și au comparat rezultatele cu cele ale unui grup de 5 pacienți care nu au primit niciun program de exerciții. Pacienții s-au întâlnit de două ori pe săptămână timp de 18 săptămâni într-un program standard de reabilitare cardiacă care a inclus o încălzire de 15 minute, un program de 35 de minute pe banda de alergare și un regim de urcare a scărilor și de mers cu bicicleta. Rezultatele au indicat îmbunătățiri în unele domenii cognitive

874 dar nu în altele; măsurile de atenție generală și viteza psihomotorie (Trail Making Test și Stroop Test părțile A și IC) au arătat îmbunătățiri. Deși câștigurile raportate au fost semnificative din punct de vedere statistic, nu este clar dacă au fost semnificative clinic. Îmbunătățirile atenției generale și ale vitezei psihomotorii nu au fost asociate cu îmbunătățirea rezervei de dilatator vaso-CH 60. Mecanismele prin care au avut loc aceste îmbunătățiri nu sunt cunoscute, iar îmbunătățirile pot fi atribuite exclusiv vigilenței crescute. Din cauza numărului de teste efectuate și a numărului mic de subiecți care au participat la intervenție, rezultatele sunt vulnerabile la erorile de tip I și II. În plus, programul de tratament de 18 săptămâni poate avea o durată prea scurtă pentru a avea un impact semnificativ.

Yoga este o altă posibilă resursă pentru pacienții cu insuficiență cardiacă. Pullen și colegii68 au descoperit că un regim de yoga de 8 săptămâni pentru pacienții cu insuficiență cardiacă a îmbunătățit toleranța la efort, a îmbunătățit consumul maxim estimat de oxigen ventilator (Vo2) și a redus nivelurile de markeri inflamatori. Mecanismele prin care a avut loc îmbunătățirea nu sunt clare. Deși aceste rezultate sunt promițătoare, este necesară prudență, având în vedere numărul mic de participanți la studiu.

Verhaegen și colegii69 au efectuat o meta-analiză a eficacității antrenării memoriei la pacienții sănătoși cu vârsta de 60 de ani și peste.57 Rezultatele au indicat că memoria rămâne susceptibilă de îmbunătățire la bătrânețe. Este cel mai probabil ca indivizii să beneficieze de pe urma antrenamentului mnemonic (ajutoare pentru memorie, cum ar fi rime scurte). Ședințele de memorie sunt mai puțin eficiente atunci când au o durată mai lungă (sedintele au variat de la 20 de minute la 2,5 ore); această constatare a fost pusă pe

seama oboselii. Rămân întrebări dacă aceste rezultate pot fi generalizate la o populație cu insuficiență cardiacă și tulburări cognitive. În plus, ar fi util să înțelegem de ce unii pacienți cu insuficiență cardiacă și tulburări cognitive pot beneficia, dar alții beneficiază puțin sau deloc de astfel de programe.

DIRECȚII VITORIALE

Este dificil de determinat în ce măsură medicii pot interveni eficient pentru pacienții cu insuficiență cardiacă care sunt afectați cognitiv. Rămâne neclar dacă afectarea cognitivă poate fi atenuată sau inversată la pacienții cu insuficiență cardiacă; datele pur și simplu nu sunt disponibile în prezent. Tăcerea relativă și posibila negare care înconjoară deficiența cognitivă la pacienții cu insuficiență cardiacă trebuie să fie combatete sistematic, iar eforturile mai recente sunt promițătoare.

Pentru a înțelege fiziopatologia și cursul natural al deficitelor cognitive de-a lungul timpului la pacienții cu insuficiență cardiacă, este necesar un cadru conceptual care să îndrume în mod sistematic profesioniștii din domeniu să facă evaluări informate. Utilizarea consecventă a instrumentelor neuropsihologice relevante și sensibile este în prezent problematică. Evaluările informate, bazate pe date fiabile și valide, pot ghida profesioniștii în a determina dacă și în ce condiții deficitele cognitive sunt susceptibile de intervenții direcționate. Implicațiile sunt semnificative, în special în ceea ce privește prevenirea sau întârzierea afectării la pacienții cu insuficiență cardiacă. Pe lângă înțelegerea progresiei modificărilor mentale, sunt necesare cercetări suplimentare pentru a înțelege implicațiile acestor modificări pentru prognostic și intervenție.

REFERINȚE

Bennett, SJ, Saywell, RM, Zollinger, TW, Jr., și colab. (1999). Costul spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă: retenția de sodiu versus alți factori de decompensare. Heart Lung, 28, 102-109.

Dickson, VV, Tkacs, N. și Riegel, B. (2007). Influențe cognitive asupra luării deciziilor de îngrijire personală la persoanele cu insuficiență cardiacă. Am Heart J, 154, 424-431.

Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., et al. (2007). Statistici privind bolile de inimă și accident vascular cerebral - actualizare 2007: un raport al Comitetului de statistică al Asociației Americane a Inimii și al Subcomitetului de statistică al accidentului vascular cerebral. Circulație, 115(5), e69-e171.

Paul, S. (2008). Educația la externarea din spital pentru pacienții cu insuficiență cardiacă: ce funcționează cu adevărat și care sunt dovezile? Critical Care Nurs, 28(2), 66-82.

Evangelista, LS, Doering, L., Dracup, K., et al. (2003). Comportamentele de complianță ale pacienților vârstnici cu insuficiență cardiacă avansată. J Cardiovasc Nurs, 18, 197-206.

Bennett, SJ și Sauve, MJ (2003). Deficiențe cognitive la pacienții cu insuficiență cardiacă: o revizuire a literaturii. J Cardiovasc Nurs, 18, 219-242.

Pressler, SJ (2008). Funcționarea cognitivă și insuficiența cardiacă cronică: o revizuire a literaturii (2002 până în iulie 2007). J Cardiovasc Nurs, 23, 239-249.

Vogels, RLC, Scheltens, P., Schroeder-Tanka, JM, şi colab. (2007). Deficiența cognitivă în insuficiența cardiacă: o revizuire sistematică a literaturii. Eur J Heart Fail, 9, 440-449.

Bennett, SJ, Cordes, DK, Westmoreland, G., și colab. (2000). Strategii de auto-îngrijire pentru managementul simptomelor la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Nurs Res, 49, 129-145.

Cacciatore, F., Abete, P., Ferrara, N., et al. (1998). Insuficiența cardiacă congestivă și afectarea cognitivă la o populație în vârstă. J Am Geriatr Soc, 46, 1343-1348.

Konstam, V., Salem, D., Pouleur, H., și colab. (1996). Calitatea de bază a vieții ca predictor al mortalității și al spitalizării la 5.025 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă. Am J Cardiol, 78, 890-895.

Konstam, V., Moser, DK și Dejong, M. (2005). Anxietate și depresie la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Card Fail, 11, 455-463.

Cowan, MJ, Pike, KC și Budzynski, HK (2001). Terapia psihosocială de îngrijire medicală după stop cardiac brusc: impact asupra supraviețuirii la doi ani. Nurs Res, 50, 68-76.

Lezak, M. (1995). Evaluare neuropsihologică (ed. a III-a). New York: Oxford University Press.

Almeida, OP și Flicker, L. (2001). Mintea unei inimi care eșuează: o revizuire sistematică a asocierii dintre insuficiența cardiacă și funcționarea cognitivă. Intern Med J, 290-295.

Pullicino, PM, Wadley, VG, McClure, LA, et al. (2008). Factori care contribuie la afectarea cognitivă globală în insuficiența cardiacă: rezultate dintr-o cohortă bazată pe populație. J Card Fail, 14, 290-295.

Narsavage, GL și Naylor, MD (2000). Factori asociați cu trimiterea persoanelor în vârstă cu afecțiuni cardiace și pulmonare pentru servicii de îngrijire la domiciliu după externarea din spital. J Gerontol Nurs, 26, 14-20.

Riegel, B., Bennett, JA, Davis, A., et al. (2002). Deficiența cognitivă în insuficiența cardiacă: probleme de măsurare și etiologie. Am J Crit Care, 11, 250-528.

Feola, M., Rosso, GL, Peano, M., și colab. (2007). Corelația între afectarea cognitivă și parametrii de prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Arch Med Res, 38, 234-239.

Trojano, L., Incalzi, R., & Picone, C. (2003). Deficiența cognitivă: o caracteristică cheie a insuficienței cardiace congestive la vârstnici. J Neurol, 250, 1456-1463.

Bennett, SJ, Sauve, MJ și Shaw, RM (2005). Un model conceptual al deficitelor cognitive în insuficiența cardiacă cronică. J Nurs Scholars, 37, 222-228.

Naismith, S., Winter, V., Gotspoulos, H., et al. (2004). Funcționarea neurocomportamentală în apneea obstructivă în somn: efecte diferențiale ale calității somnului, hipoxemie și somnolență subiectivă. J Clinc Exp Neuropsychol, 26, 43-54.

Ackerman, R. (2001). Fluxul sanguin cerebral și modificarea neurologică în insuficiența cardiacă cronică. Stroke, 32, 1462-1464.

Rains, GS (2002). Principiile neuropsihologiei umane. Boston: McGraw-Hill.

Kolb, B., Gibb, R. și Robinson, TE (2003). Plasticitatea și comportamentul creierului. Curr Dir Psychol Sci, 12(1), 1-5.

Woo, MA, Macey, PM, Fonarow, GC și colab. (2003). Pierderea regională a materiei cenușii a creierului în insuficiența cardiacă. J Appl Physiol, 95, 677-684.

Vogels, RLC, Oosterman, JM, van Harten, B., et al. (2007). Neuroimagistică și corelații ale funcției cognitive în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă. Dement Geriatr Cogn Disord, 24, 418-423.

Alves, TC, Tays, J., & Frâguas, R., Jr. (2005). Reduceri localizate ale fluxului sanguin cerebral la pacienții cu insuficiență cardiacă: un studiu folosind 99mTc-HMPAO SPECT. J Neuroimaging, 15, 150-156.

Schmidt, R., Fazekas, F., & Koch, M. (1995). Anomalii cerebrale imagistice prin rezonanță magnetică și performanța testelor neuropsihologice la subiecții vârstnici hipertensivi. Arch Neurol, 52, 905-910.

Sila, CA (2007). Tulburări cognitive în insuficiența cardiacă cronică. Cleve Clin J Med, 74, S132-S137.

Zuccalâ, G., Marzetti, E., Cesari, M., et al. (2005). Corelații ale deficienței cognitive în rândul pacienților cu insuficiență cardiacă: rezultatele unui sondaj multicentric. Am J Med, 118, 496-502.

McLennan, SN, Pearson, SA, Cameron, J., et al. (2006). Importanța prognostică a deteriorării cognitive la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică: managementul de specialitate a făcut diferența. Eur J Heart Fail, 8, 494-501.

Dries, DL, Rosenberg, YD, Waclawiw, MA, et al. (1997). Fracțiile de ejecție și riscul de evenimente tromboembolice la pacienții cu disfuncție sistolică și ritm sinusal.

J Am Coll Cardiol, 29, 1074-1080.

Jennings, JR (2003). Autoreglarea tensiunii arteriale și a gândirii: rezultatele preliminare ale unei aplicări a imagisticii cerebrale la medicina psihosomatică. Psychosom Med, 65, 384-395.

Baker, DW (2002). Prevenirea insuficientei cardiace. J Card Fail, 8, 333-346.

Roth, T. și Drake, C. (2004). Evoluția insomniei: starea actuală și direcţia viitoare. Sleep Med, 5 (Suppl. 1), S23-S30.

Killgore, WD, Balkin, TJ și Wessensten, NJ (2003). Luare a deciziilor afectate după 49 de ore de depreciere a somnului. J Sleep Res, 12, 1-5.

Sullivan, M., Simon, G., Spertus, J., şi colab. (2002). Costurile legate de depresie în insuficiența cardiacă. Arch Intern Med, 162, 1860-1866.

Murberg, TA, Bru, E., Svabak, S., et al. (1999). Dispoziţie depresivă și simptome subiective de sănătate ca predictori ai mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Int J Psychiatry Med, 29, 311-326.

Vaccarino, V., Kasl, SV, Abramson, J., şi colab. (2001). Simptomele depresive și riscul de declin funcţional și deces la pacienții cu insuficiență cardiacă. J Am Coll Cardiol, 38, 199-205.

Segal, ZV, Williams, JM și Teasdale, JD (2002). Terapia cognitivă bazată pe mindfulness pentru depresie: o nouă abordare pentru prevenirea recăderii. New York: Guildford.

Foreman, MD, Fletcher, K., Mion, LC, et al. (1996). Evaluarea funcției cognitive. Geriatr Nurs, 17, 228-232.

Rumsfeld, JS, Magid, DJ, Plomonodon, ME și colab. (2003). Istoric de depresie, angină pectorală și calitatea vieții după sindroame coronariene acute. Am Hear J, 145(3], 493-499.

Insel, K., Morrow, D., Brewer, B., et al. (2006). Funcţia executivă, memoria de lucru și aderența la medicamente în rândul adulților în vârstă. J Gerontol, 61B, P102-P107.

Miller, GA, Galanter, E., & Pribram, KH (1960). Planurile și structura comportamentului. New York: Holt, Rinehart și Winston.

Cowan, N., şi colab. (2008). Care sunt diferențele de memorie pe termen lung, pe termen scurt și de lucru? În WS Sossin, Lacaille, SC, Castellucci, VF, (Eds.). Progrese în cercetarea creierului (vol. 169, pp. 323-338). Amsterdam: Elsevier.

Woodford, HJ și George, J. (2007). Evaluarea cognitivă la vârstnici: o revizuire a metodelor clinice. QJM, 100, 469-484.

Cullen, B., O'Neil, B., Evans, JJ, et al. (2007). O revizuire a testelor de screening pentru tulburări cognitive. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 78, 790-799.

Almeida, OP, & Tamai, S. (2001). Insuficiența cardiacă congestivă și funcționarea cognitivă la adulții în vârstă. Arq Neurospiquiatr, 59(2-B), 354-329.

Hogan, M. (2005). Activitate fizică și cognitivă și exerciții fizice pentru adulții în vârstă. Int J Aging Hum Dev, 60(7), 95-126.

Clark, AP și McDougal, G. (2006). Tulburări cognitive în insuficiența cardiacă. Dimens Crit Care Nurs, 25, 93-100.

Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., et al. (2006). Deficiență cognitivă ușoară. Lancet, 367, 1262-1270.

Chodosh, J., Petitti, DB, Elliott, M., et al. (2004). Recunoașterea de către medic a deficienței cognitive: evaluarea necesității de îmbunătățire. J Am Geriatr Soc, 52, 1051-1059.

Albanese, MA, și colab. (2004). Revizuirea mini-examenului de stat mental. În MF Folstein, SE Folstein și PR McHugh (eds.). Anuarul Fifteen Mental Measurements Lincoln, NE: Institutul Buros.

Borson, S., Scanlan, JM, Watanabe, J., și colab. (2005). Simplificarea detectării deficiențelor cognitive: comparație între Mini-Cog și Mini-Mental State Examination într-un eșantion multietnic. J Am Geriatr Soc, 53, 871-874.

MacKenzie, DM, Copp, P., Shaw, RH, și colab. (1996). Screening cognitiv scurt al vârstnicilor, o comparație între Mini-Mental State Examination (MMSE), Test Mental Abreviat (AMT) și Mental Status Questionnaire (MSQ). Psychol Med, 26, 427-430.

Nasreddine, ZS, Phillips, NA, Bedirian, V., et al. (2005). Evaluarea cognitivă de la Montreal, MoCA: o scurtă evaluare a deficiențelor cognitive ușoare. J Am Geriatr Soc, 53, 695-699.

Lorentz, WJ, Scanlan, JM și Borson, S. (2002). Scurte teste de screening pentru demență. Can J Psychiatry, 47, 723-732.

Asociația Americană de Psihiatrie. (1994). Manual de diagnostic și statistică al tulburărilor mintale (ed. a IV-a). Washington, DC: Asociația Americană de Psihiatrie.

Organizația Mondială a Sănătății. (1997). Clasificarea statistică internațională a bolilor și a problemelor de sănătate conexe. Geneva, Elveția: Organizația Mondială a Sănătății.

Brodaty, H., Pond, M., Kemp, NM, și colab. (2002). GPCOG: un nou test de screening pentru demență conceput pentru practica generală. J Am Geriatr Soc, 50, 530-534.

Taylor, J. și Stott, DJ (2002). Insuficiență cardiacă cronică și tulburări cognitive: coexistența stărilor sau asociere adevărată? Eur J Heart Fail, 4, 7-9.

Riegel, B., Dickson, VV, Goldberg, LR, et al. (2007). Factori asociați cu dezvoltarea expertizei în auto-îngrijirea insuficienței cardiace. Nurs Res, 56, 235-243.

Kuhl, E., Sears, SF și Conti, JB (2006). Schimbarea comportamentală pe internet și îngrijirea psihosocială pentru pacienții cu boli cardiovasculare: o revizuire a aplicațiilor specifice bolilor cardiace. Heart Lung, 35, 374-382.

Karlsson, MR, Magnus, E., Henriksson, P., et al. (2005). Un program de management bazat pe asistente la pacienții cu insuficiență cardiacă afectează cel mai mult femeile și persoanele cu disfuncție cognitivă. Patient Educ Couns, 58, 146-153.

Stromberg, A., Ahlen, H., Fridlund, B., și colab. (2002). Educație interactivă pe CD-ROM: un nou instrument în educația pacienților cu insuficiență cardiacă. Patient Educ Couns, 46, 1456-1463.

Tanne, D., Freimark, D., Poreh, A., și colab. (2005). Funcțiile cognitive în insuficiența cardiacă congestivă severă înainte și după un program de antrenament. Int J Cardiol, 103(3), 145-149.

Pullen, PR, Nagamia, SH, Mehta, PK și colab. (2008). Efectele yoga asupra inflamației și capacității de exercițiu la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. J Card Fail, 14, 290-295.

Verhaeghen, P., Marcoen, A., & Goosens, L. (1992). Îmbunătățirea performanței memoriei la vârstnici prin antrenament mnemonic: un studiu meta-analitic. Psychol Aging, 7(2), 242-251.

CAPITOLUL 61

Managementul insuficienței cardiace în stadiu terminal

Patricia A. Uber și Mandeep R. Mehra

În ciuda terapiei medicale optime care vizează aberațiile neurohormonale responsabile de remodelarea cardiacă, insuficiența cardiacă poate trece într-un stadiu cronic și progresiv care duce la o limitare funcțională severă. Ventriculul stâng se dilată din nou, ceea ce duce la agravarea fluxului înapoi ca urmare a insuficienței mitrale și provoacă o creștere suplimentară a stresului peretelui ventricular; aceste evenimente au creat un cerc vicios de depresie suplimentară a funcției cardiace și agravarea insuficienței cardiace pe partea dreaptă. Aceste modificări cardiace centrale, la rândul lor, provoacă numeroase defecte endorgan care se manifestă prin hipertensiune pulmonară, disfuncție renală, defecte hepatobiliare și, eventual, declin neurocognitiv. Aceasta este geneza sindromului avansat al insuficienței cardiace în stadiu avansat.

DEFINIREA INSUFICIENTIEI CARDIACA IN STADIUL TARDIU

Distanță de testare de mers pe jos de 6 minute mai mică de 300 m sau un consum maxim de oxigen mai mic de 12 până la 14 ml/kg/min. Toate aceste caracteristici trebuie să existe în ciuda terapiei optime pentru a îndeplini criteriile pentru insuficiență cardiacă avansată.

ROLUL TERAPIEI PARENTERALE CRONICE

Pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu avansat care au dovezi de perfuzie de organ terminal se caracterizează printr-o reducere cronică a contractilității cardiace cu disfuncție lusitropică concomitentă. Disfuncția cardiacă și presiunea sistemică de perfuzie pot fi evaluate clinic prin simpla observare a tensiunii arteriale. Mai exact, la pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată, o tensiune arterială sistolica scăzută la internare, cuplată cu niveluri anormale de biomarkeri renali, s-a dovedit a fi un predictor puternic al debitului cardiac redus și al rezultatelor adverse.3 Clinicienii pot prezice în mod fiabil scăderea debitului cardiac calculând presiunea pulsului proporțional - (tensiunea arterială sistolica - tensiunea arterială sistolica - detectează tensiunea arterială diastolică, dacă este mai mică decât tensiunea arterială diastolică). 25%, este puternic corelat cu indicele cardiac mai mic de 2,2 L/minut/m2.4 Alte semne clinice care semnifică o perfuzie deficitară includ răceala extremităților, prezența pulsului alternan, oboseală ușoară, alterarea mentării și agravarea disfuncției renale cu încercarea de diureză progresivă continuă.

În astfel de cazuri avansate de insuficiență cardiacă în stadiu avansat, scopul terapiei este de a restabili perfuzia organului terminal și de a ameliora simptomele fără a provoca efecte cardiace adverse. Deoarece această afecțiune unică este de obicei refractară la suportul farmacologic oral, de obicei sunt utilizate o serie de intervenții terapeutice incrementale. Disponibili imediat sunt agenți de susținere parenterală, cum ar fi perfuziile inotrope, vasodilatatoare și diuretice. Scopul terapiei poate diferi în funcție de circumstanțele pacientului în acel moment. De exemplu, dacă există o cauză reversibilă pentru hipoperfuzie, terapia de susținere parenterală poate fi utilizată ca o punte către recuperare. Cu toate acestea, la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu avansat, acești agenți sunt mai des utilizați ca o punte către avansat

opțiuni precum transplantul de inimă, plasarea unui dispozitiv de asistență ventriculară sau alte proceduri chirurgicale netradiționale. Medicamentele inotrope au fost, de asemenea, prescrise ca parte a planului de îngrijire de susținere pentru pacienții pentru care alte opțiuni avansate nu sunt potrivite.

Decizia de a iniția suportul inotrop parenteral cronic nu este una ușoară. Necesitatea de a stabili stabilitatea hemodinamică la pacient trebuie să fie cântărită față de faptul că utilizarea terapiei inotrope intravenoase orale sau de scurtă durată în studiile clinice bine structurate nu a demonstrat rezultate îmbunătățite în insuficiența cardiacă. experiențe raportate în literatura de specialitate.6 Acest capitol detaliază argumentele pro și contra

acestei strategii clinice, precum și potențialele aplicații și capcanele terapiei parenterale inotrope și vasodilatatoare în insuficiența cardiacă în stadiu avansat.

MOTIVE CELULARE PENTRU ȘI ÎMPOTRIVA TERAPIEI INOTROPICE PARENTERALE CRONICE

eliberarea de calciu din depozitele intracelulare. Creșterea AMPc intracelular 877 ar putea, de asemenea, să sporească automatitatea și răspunsurile declanșate.14 Mai mult, reglarea în jos a receptorilor p-adrenergici și desensibilizarea căii p-adrenergice, cuplate cu efectele de expunere a energiei ale intervenției inotrope, se crede că perpetuează un ciclu inexorabil de declin într-o situație de scădere a energiei .

Modificările mecanoenergetice în disfuncția ventriculară severă rezultă din costul crescut de oxigen al cuplajului excitație contracție, mai degrabă decât din reducerea eficienței transducției energiei chimiomecanice.16 Alte date din studiile terapiei inodilatatoare sugerează un răspuns oarecum eterogen cu referire la consumul de oxigen miocardic, care poate rămâne o manifestare relativ redusă17. a cheltuielilor energetice. Astfel, expunerea pe termen lung la medicamentele inotrope poate epuiza rezerva de energie și poate înrăutăți starea de foame de energie, după cum se evaluează printr-o creștere disproporționată a dimensiunii miofibrilare în comparație cu mitocondriile regeneratoare de energie.18

DOVEZI CLINICE PENTRU ȘI ÎMPOTRIVA TERAPIEI INOTROPICE PARENTERALE CRONICE

Argumente în sprijin

Lowes și asociații7 au remarcat expresia genică a izoformelor de lanț greu de miozină, cu o reglare selectivă în jos a proporției izoformelor de lanț greu de a-miozină cu 67% până la 84%, în inimile în deficiență. Într-un model de transplant de șobolan heterotopic, Geenen și colegii8 au demonstrat exact inversul: o creștere a nivelurilor lanțului greu de a-miozină cu 70%, ceea ce sugerează că tipul de miocite poate trece la un subtip de viteză mare, cu contracție rapidă, ca urmare a stimulării catecolaminelor. În studiile anterioare, Bristow și colegii9 au evidențiat un răspuns contractil deprimat la agoniștii p în inima insuficientă, însoțit de o scădere a expresiei și a funcției receptorilor p cardiaci. Adamopoulos și asociații10 au demonstrat că suportul inotrop pulsat pe termen scurt cu dobutamina induce reglarea pozitivă a receptorului p-adrenergic și că această acțiune duce la o reacție cronotropă îmbunătățită la exerciții fizice la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică. Într-o evaluare a efectelor ultrastructurale ale perfuziilor inotrope, Unverferth și colegii11 au reușit să arate că structura mitocondriilor și proprietățile energetice biochimice s-au îmbunătățit mai mult cu dobutamina decât cu repausul la pat și perfuzia salină în

insuficiența cardiacă cronică severă. Rezultatele unei alte investigații12 au sugerat că funcția endotelială periferică ar putea fi îmbunătățită prin administrarea terapiei inotrope pulsate timp de 72 de ore și că aceste efecte subclinice pot fi observate până la 2 săptămâni după întreruperea terapiei; aceste constatări ar putea explica efectele susținute ale terapiei inotrope. Aceste date formează suportul științific pentru investigarea strategiilor de perfuzie inotropă ca componentă a îngrijirii cuprinzătoare a pacientului cu insuficiență cardiacă în stadiu avansat.

Argumente contra

Expunerea cronică la terapia inotropă a dus la generarea de aritmii cardiace, desensibilizarea complexului receptor p-adrenergic din inimă și înrăutățirea funcției cardiace în timp prin crearea unei stări de inaniție energetică celulară. Se presupune că generarea de adenozin monofosfat ciclic (cAMP), care este esențială pentru eficacitatea hemodinamică a terapiei inotrope, crește aritmogenitatea și are ca rezultat efecte cardiotoxice directe.13 Apariția postdepolarizărilor întârziate este legată de creșterea. capacitate funcțională, vizite ciclice la spital și costuri enorme aferente. Strategiile propuse au variat de la terapia inotropă pulsată sau vasodilatatoare, administrată în mod intermitent în centrele de perfuzie, până la perfuzii cronice continue la domiciliu.

Argumente în sprijin

O serie de studii observaționale au abordat problema reducerii morbidității cu suport inotrop parenteral (Tabelul 61-1). În cea mai timpurie investigație (dar necontrolată), Leier și colegii19 au tratat 25 de pacienți cu insuficiență cardiacă severă cu 10 până la 15 g/kg pe minut de dobutamina intravenoasă timp de 72 de ore. Funcția cardiacă s-a îmbunătățit semnificativ și a rămas mai bună chiar și după ce dobutamina a fost eliminată din circulație, iar 68% dintre acești pacienți și-au menținut îmbunătățirea în clasa funcțională NYHA timp de cel puțin 1 săptămână după încetarea terapiei. Liang și asociații20 au explorat în continuare aceste constatări într-un studiu randomizat, orb, controlat cu placebo de perfuzii de 72 de ore de dobutamina la 15 pacienți cu cardiomiopatie dilatată stabilă. Doza inițială de dobutamina de 5 gg/kg pe minut a fost crescută la intervale de 20 de minute pentru a obține o dublare a debitului cardiac. La vizita de urmărire de 4 săptămâni, clasa funcțională NYHA, timpul de efort pe banda de alergare și performanța ventriculară stângă s-au îmbunătățit semnificativ la pacienții tratați cu dobutamina, dar acei parametri au rămas neschimbați la pacienții tratați cu placebo.

Leier și colegii21 au continuat să investigheze rolul perfuziilor intravenoase mai scurte și mai frecvente de dobutamina în îmbunătățirea stării clinice și măsurători obiective ale performanței cardiovasculare la pacienții cu insuficiență cardiacă. În studiul lor pe 26 de pacienți cu insuficiență cardiacă moderat severă, 11 pacienți au fost repartizați aleatoriu în condiții de control, iar alți 15 pacienți au primit perfuzii săptămânale de dobutamina timp de 4 până la 5 ore pe săptămână timp de 24 de săptămâni. Clasa funcțională sa îmbunătățit la 12 din cei 15 pacienți tratați cu dobutamina, dar doar la 2 dintre cei 11 pacienți de

control. Nu numai că s-au observat îmbunătățiri în starea clinică a primitorilor de dobutamina, dar s-au îmbunătățit și performanța la efort.

CH 61

terapie de fond definită la momentul începerii studiului.

BNP, peptidă natriuretică de tip B; D5W, 5% dextroză în apă; UR, secția de urgențe; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; MR, insuficiență mitrală; NYHA, Asociația Inimii din New York.

Marius-Nunez și colegii22 au evaluat utilizarea resurselor medicale prin calcularea numărului de vizite la urgențe și de spitalizări ale pacienților care au primit perfuzii săptămânale fie cu milrinonă (32 pacienți) fie cu dobutamina (4 pacienți) și au comparat apariția acestor evenimente în perioada anterioară perfuziilor inotrope în ambulatoriu pulsate cu apariția lor în timpul tratamentului. Cu tratamentul inotrop pulsat, numărul internărilor în spital, vizitele la departamentul de urgență și zilele petrecute în spital pentru îngrijirea insuficienței cardiace au fost reduse. Deși nu a fost efectuată o analiză formală a costurilor, scăderea internărilor în spital a sugerat potențiala rentabilitate a unui astfel de program.

Mehra și colegii23 au căutat să utilizeze terapia inotropă pulsată la pacienții la care terapia farmacologică bazată pe dovezi și toate eforturile de a îmbunătăți starea clinică prin intermediul unui efort multidisciplinar au eșuat. Această investigație prospectivă randomizată a terapiei inotrope intermitente cu dobutamina sau milrinonă la 30 de pacienți (12% din populația înscrisă în abordarea terapiei în echipă multidisciplinară) a demonstrat scăderi în utilizarea resurselor medicale și îmbunătățiri ale capacității funcționale. Rata evenimentelor adverse (deces sau transplant de urgență) la 6 luni a fost semnificativă (23%). Cesario și asociații24 au căutat să determine efectele infuziilor intermitente la domiciliu cu doze mici.

de milrinonă la 10 pacienţi cu insuficienţă cardiacă în stadiu avansat. După ce pacienții au prezentat îmbunătățiri hemodinamice cu milrinonă în timpul spitalizării, au fost plasate linii centrale, iar pacienților li s-a administrat medicamentul acasă cu mici pompe portabile de perfuzie, începând de la 3 zile pe săptămână timp de 6 ore la un moment dat, pe o perioadă de 3 luni. Pacienții au tolerat bine medicamentul, fără decese și cu o scădere cu 22% a numărului de spitalizări în timpul studiului. Aparițiile aritmiilor au fost minime, iar severitatea anginei a scăzut la doi pacienţi. Scorurile medii totale, fizice și emoționale din Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire25 au reflectat o tendință generală de îmbunătățire simptomatică pe parcursul perioadei de perfuzie.

În studiul Dobutamine Infusion in Severe Heart Failure (DICE), 38 de pacienţi cu insuficiență cardiacă avansată au fost repartizaţi aleatoriu pentru a primi perfuzie intermitentă cu dobutamina (48 până la 72 de ore pe săptămână; doza maximă, 5 gg/kg/min) sau pentru a primi terapie tradițională. Pe parcursul unei perioade de urmărire de 6 luni, numărul internărilor în spital a fost scăzut, dar clasa funcțională nu a fost îmbunătățită semnificativ, în rândul pacienților tratați cu dobutamina. Ratele de supraviețuire nu au fost diferite între cele două grupuri.

Harjai și colegii27 au studiat 24 de pacienţi cu insuficienţă cardiacă de ultimă oră și au observat o reducere marcată a numărului de internări în spital și a duratei șederii după inițierea suportului inotrop parenteral cronic. Costul îngrijirii generale a fost redus cu 16%. Cu toate acestea, 38% dintre pacienţi au murit în decurs de 3 luni de la inițierea terapiei, ceea ce sugerează din nou că scăderea parametrilor de utilizare a resurselor medicale este însoțită de letalitate pe termen scurt. Câteva alte astfel de studii observaționale au fost revizuite în altă parte.28

Sensibilizatorul de calciu levosimendan, care are un timp de înjumătățire lung, a fost prezentat ca un candidat ideal pentru utilizarea suportului cronic al inimii în deficiență. Nieminen și asociații29 au investigat levosimendanul, în doză de 1 mg o dată sau de două ori pe zi, într-un studiu controlat placebo, dublu-orb, randomizat pe 307 pacienţi cu insuficiență cardiacă avansată. Un obiectiv primar unic de „călătoria pacientului” a fost un compus de evaluări repetate ale simptomelor, agravarea insuficienței cardiace și mortalitate timp de 60 de zile. Scorurile „călătoriei pacientului” nu au fost diferite între levosimendan și placebo. Cu toate acestea, în comparaţie cu placebo, s-a observat o îmbunătățire netă a scorurilor calității vieții și o reducere persistentă a peptidei natriuretice de tip N-terminal pro-B (NT-proBNP) cu 30% până la 40% cu levosimendan. Mavrogeni și colegii30 au administrat levosimendan pe un protocol lunar intermitent de 24 de ore timp de 6 luni și au comparat rezultatele prin desemnarea aleatorie a 50 de pacienţi pentru a primi fie terapie

activă, fie îngrijire standard într-un design deschis. La 6 luni, pacienții care au primit tratament intermitent cu levosimendan au prezentat o îmbunătățire a simptomelor și a funcției sistolice ecocardiografice fără exces de aritmie sau mortalitate. Parissis și colegii31 au studiat efectele levosimendanului asupra calității vieții, stresului emoțional și simptomelor la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Într-un studiu randomizat 2:1 pe 63 de pacienți care au primit o perfuzie de medicament de 24 de ore sau placebo, acei investigatori au observat că levosimendanul pare să aibă un efect benefic asupra calității vieții, activității fizice și stresului emoțional la acești pacienți, iar durata spitalizării a fost în același timp redusă.

Ikonomidis și asociații32 au sugerat că cel puțin o parte din beneficiile observate ale levosimendanului pot rezulta din îmbunătățirea fluxului coronarian și a microcirculației, în paralel cu o îmbunătățire a performanței cardiace și a activării neurohormonale. Într-un alt studiu randomizat 2:1, Parissis și colegii33 au repartizat 39 de pacienți cu insuficiență cardiacă avansată să primească fie o perfuzie de 24 de ore de levosimendan, 0,1 gg/kg/min (n = 26), fie placebo (n = 13). În acest studiu, nu sa constatat că levosimendanul crește markerii stresului oxidativ și nitrozativ în comparație cu tratamentul placebo. Aceste descoperiri la scară mică oferă o justificare interesantă pentru studiul ulterioar al levosimendanului.

Argumente contra

Dies34 a efectuat un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu 60 de pacienți ambulatori cu insuficiență cardiacă severă care au primit terapie standard optimă. Pacienților li sa administrat fie dobutamina, fie placebo timp de 48 de ore săptămânal; doza medie de dobutamina atinsa a fost de 8,1 gg/kg pe minut. Acest studiu a fost încheiat prematur atunci când a fost găsit un risc aparent crescut de deces în rândul pacienților cu dovezi de tahicardie ventriculară inițială cărora li s-au administrat doze mari de dobutamina. În acest studiu, au fost utilizate doze relativ mari de dobutamina cu puțină atenție la întreținerea electroliților.

Elis și colegii35 au evaluat 19 pacienți cu insuficiență cardiacă sistolică moderată într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo. Ei nu au găsit niciun efect semnificativ al terapiei intermitente cu dobutamina asupra spitalizărilor sau asupra supraviețuirii la 6 luni. Aceste constatări disparate ar putea reflecta un program de puls mai puțin eficient (la fiecare 2 până la 3 săptămâni) sau selecția pacienților cu insuficiență cardiacă ischemică numai. Deși nu s-au observat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește supraviețuirea, a existat o tendință clară către o supraviețuire scurtă în rândul pacienților tratați cu dobutamina (durata medie a supraviețuirii, 4,6 luni față de 7,97 luni cu placebo) în această investigație.

Chiar și studiile în care pacienții au fost expuși la terapie inotropă pe termen scurt în spital au dat rezultate negative (Tabelul 61-2), care au descurajat utilizarea suplimentară pe termen lung. De exemplu, în studiul Rezultatele unui studiu prospectiv de milrinonă intravenoasă pentru exacerbarea insuficienței cardiace cronice (OPTIME-CHF), 36 de pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru a primi o perfuzie de 48 de ore fie cu milrinonă,

fie cu placebo; obiectivul principal a fost zilele cumulate de spitalizare pentru cauze cardiovasculare în decurs de 60 de zile de la randomizare. Acest studiu nu a demonstrat nicio diferență semnificativă între cele două grupuri de pacienți în ceea ce privește obiectivele primare sau secundare. Cu toate acestea, în rândul pacienților cărora li s-a administrat milrinonă, incidența fibrilației atriale sau a flutterului și a hipotensiunii arteriale au fost semnificativ mai mari. În acest studiu, agentul a fost utilizat la pacienții fără insuficiență cardiacă avansată în absența hipoperfuziei de organ terminal.

Deși studiile la scară mică cu levosimendan au dat rezultate favorabile în insuficiența cardiacă avansată, acest entuziasm a fost temperat de constatările studiului Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE), în care levosimendanul a fost comparat cu dobutamina la pacienții cu această insuficiență cardiacă dublă randomizată, decompensată37. studiu a înrolat 1327 de pacienți internați cu insuficiență cardiacă acută decompensată care au necesitat suport inotrop. În ciuda unei reduceri inițiale a nivelurilor plasmatice de peptidă natriuretică de tip B la pacienții cărora li s-a administrat levosimendan, în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat dobutamina, levosimendanul nu a redus semnificativ ratele mortalității de toate cauzele la 180 de zile și nici nu a afectat niciun rezultat clinic secundar.

Rezultate tulburătoare au apărut, de asemenea, din Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). O'Connor și asociații38 au examinat rezultatele a 471 de pacienți cu insuficiență cardiacă severă, dintre care 80 au fost tratați cu dobutamina și 391 nu au fost tratați. Acești investigatori au descoperit că utilizarea dobutaminei la momentul randomizării a fost asociată cu agravarea mai frecventă a insuficienței cardiace, o nevoie mai mare de dispozitiv de asistență mecanică, mai multe resuscitari după stop cardiac, mai multe

infarct miocardic și rate mai mari ale mortalității totale. Aceste diferențe au persistat chiar și după ajustarea pentru diferențele de bază.

Pentru a continua cercetările asupra terapiei inotrope cronice, anchetatorii au sugerat că o doză redusă de agent inotrop, cuplată cu terapia p-blocante, ar produce un răspuns benefic. Studiile privind terapia orală cu enoximone în insuficiența cardiacă avansată (ESSENTIAL)39 au constat în două studii identice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, efectuate în America de Nord și de Sud (ESSENTIAL-I) și Europa (ESSENTIAL-II). Pacienții cu simptome de insuficiență cardiacă de clase III până la IV NYHA, fracțiune de ejecție a ventriculului stâng de 30% sau mai mică și o spitalizare sau două vizite ambulatorie pentru agravarea insuficienței cardiace în anul precedent au fost eligibili pentru participarea la studii. Studiile au avut trei obiective coprimare: (1) combinația de timp până la mortalitatea de orice cauză și spitalizarea cardiovasculară, analizată în ambele studii ESENTIAL; (2) modificarea de 6 luni față de distanța de bază în testul de mers pe jos de 6 minute; și (3) modificarea nivelurilor de evaluare globală a pacientului. În ESSENTIAL-I și ESSENTIAL-II, au fost studiate 1854 de subiecți în 211 locuri din 16 țări. În ambele studii, ratele mortalității de toate cauzele și primul obiectiv final coprimar (compozit) nu au fost diferite între cele două grupuri de tratament. Celelalte două obiective coprimare au fost

analizate separat în cele două studii ESSENTIAL, așa cum au fost proiectate prospectiv în protocol. Distanța în testul de mers de 6 minute a crescut cu enoximonă, în comparație cu placebo, în ESSENTIAL-I (P = .025); totuși, această creștere nu a atins criteriul prespecificat de semnificație statistică (P < 0,020). Aceasta distanta nu a crescut in ESSENTIAL-II. Nu a fost observată nicio diferență între nivelurile de evaluare globală a pacientului în niciunul dintre studiile. Astfel, deși siguranța a fost demonstrată, nu au apărut semnale de eficacitate.

În rezumat, utilizarea terapiei inotrope cronice, fie continuă, fie pulsată, pare să scadă parametrii de morbiditate pe termen scurt, dar este asociată cu o mortalitate crescută.

TERAPIA VASODILATORIC PARENTERAL CRONIC

Din cauza dovezilor dezamăgitoare pentru terapia inotropă, unele autorități au susținut utilizarea terapiei vasodilatatoare (Tabelul 61-3). O stare cronică de debit scăzut cu hipotensiune arterială sistemică exclude de obicei o astfel de luare în considerare; pentru această considerație terapeutică, totuși, ar putea fi candidați pacienții cu insuficiență cardiacă avansată care au hipertensiune pulmonară secundară sau cei cu tensiune arterială menținută, dar simptome excesive și deteriorare frecventă. Mai mult, unele autorități au susținut că efectele proaritmice dăunătoare sau taxa asupra consumului de oxigen miocardic care este semnul distinctiv al terapiei inotrope poate fi probabil evitată de această clasă de medicamente. Această considerație ipotetică a fost testată în mai multe studii.

Sueta și asociații40 au studiat siguranța și eficacitatea epoprostenolului intravenos continuu (prostaciclină), un vasodilatator pulmonar și sistemic puternic. Subiecții lor au fost 33 de pacienți cu insuficiență cardiacă severă, în ciuda tratamentului anterior cu diuretice (100%), digitalice (91%), inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (85%) și dobutamina (30%); subiecții au fost supuși unui test de mers inițial de 6 minute înainte ca doza de epoprostenol să fie titrată în timpul monitorizării hemodinamice invazive. Subiecții care au răspuns în timpul titrarii dozei au fost repartizați aleatoriu, pe o bază deschisă, să primească fie terapie convențională plus perfuzie continuă cu epoprostenol prin intermediul unui cateter venos central rezidual, fie terapie convențională singură timp de 12 săptămâni. Studiul inițial de dozare cu epoprostenol a produs o scădere semnificativă a nivelului sistemic

și rezistența vasculară pulmonară și o creștere substanțială a indicelui cardiac, în ciuda scăderii presiunii capilare pulmonare. Modificarea distanței în timpul testului de mers pe jos de 6 minute de la momentul inițial până la ultimul test disponibil a fost semnificativ mai mare pentru pacienții cărora li s-a administrat epoprostenol decât pentru pacienții alocați terapiei standard.

Aceste beneficii inițiale nu au fost confirmate în FIRST, care a fost un studiu mai amplu și mai robust. Califf și colegii41 au repartizat aleatoriu 471 de pacienți pentru a primi fie perfuzie cu epoprostenol, fie îngrijire standard. Obiectivul principal a fost supraviețuirea; Obiectivele secundare au fost evenimentele clinice, simptomele insuficienței cardiace

congestive, distanța parcursă în 6 minute și scorurile la măsurile de calitate a vieții. Doza medie de epoprostenol a fost de 4,0 ng/kg/min; Rezultatele au fost o creștere semnificativă a indicelui cardiac (de la 1,81 la 2,61 L/min/m2), o scădere a presiunii capilare pulmonare (de la 24,5 la 20,0 mm Hg) și o scădere a rezistenței vasculare sistemice (de la 20,76 la 12,33 dine/sec/cm-5). Nu s-a observat nicio îmbunătățire a distanței parcurse sau a calității vieții, dar terapia a fost asociată cu un risc crescut de deces.

Serra și asociații42 au efectuat un studiu necontrolat al perfuziei de prostaglandină E1 (PGE1) în insuficiența cardiacă severă. Acești investigatori au studiat 22 de pacienți cu insuficiență cardiacă avansată și hipertensiune pulmonară prin tratarea lor cu PGE1 și au comparat rezultatele lor pe 3 ani cu cele ale unui grup de control într-un format caz-control. PGE1 a fost perfuzat la o doză medie de 10 ng/kg/min pentru un total de 24 de ore timp de 3 zile consecutive la fiecare 3 luni. Datele preliminare au sugerat că perfuzia intermitentă de PGE1 la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă avansată și presiune pulmonară ridicată este capabilă să îmbunătățească clasa medie NYHA și contractilitatea ventriculară, presiunea pulmonară și profilurile clinice. Aceste date sunt însă prea preliminare pentru a trage concluzii semnificative.

În iunie 2004, un grup de anchetatori care au contribuit la stabilirea paradigmei de tratament cu peptide natriuretice s-au întâlnit pentru a discuta despre rolul potențial al nesiritidei ca opțiune de tratament ambulatoriu pentru pacienții cu insuficiență cardiacă avansată simptomatică. Studiul pilot de urmărire a perfuziilor în serie de nesiritide (FUSION I) a fost apoi conceput pentru a evalua siguranța și tolerabilitatea perfuziilor în serie de nesiritide în ambulatoriu la 210 pacienți cu insuficiență cardiacă decompensată, care au fost repartizați aleatoriu să primească fie îngrijire obișnuită, fie îngrijire obișnuită plus perfuzii săptămânale de nesiritide la doze de 1 kg/10000 min. săptămâni. Au fost administrate un total de 1645 de perfuzii cu nesiritide; 11 (<1%) au fost întrerupte din cauza unui eveniment advers. Administrarea de nesiritide a dus la scăderi acute ale concentrațiilor de aldosteron și endotelină-1. Deși nu au existat diferențe semnificative statistic între grupuri în funcție de rezultat, pacienții cu risc mai mare definit prospectiv (cei cu insuficiență renală) au demonstrat scăderi semnificative ale evenimentelor cardiovasculare.43

Yancy și colegii44 au efectuat apoi un studiu definitiv pentru a testa în continuare nesiritida. Studiul FUSION II a inclus 911 pacienți cu simptome de insuficiență cardiacă avansată, două spitalizări recente pentru insuficiență cardiacă, o fracție de ejecție mai mică de 40% și clearance-ul creatininei mai mic de 60 ml/min. Subiecții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi nesiritide (2-gg/kg bolus plus o perfuzie de 0,01 gg/kg/min timp de 4 până la 6 ore) sau placebo potrivit, o dată sau de două ori pe săptămână timp de 12 săptămâni. Nu au existat diferențe între grupuri în niciunul dintre obiectivele secundare, inclusiv numărul de spitalizări din motive cardiovasculare sau renale, numărul de zile în viață și în afara spitalului, schimbarea în Kansas City

882 Scorul chestionarului de cardiomiopatie sau decesul din cauze cardiovasculare. Evenimentele adverse au fost similare între grupurile I; nesiritida a fost asociată cu mai multă hipotensiune arterială, dar cu o înrăutățire mai puțin predefinită a funcției renale.

Studiul privind managementul eligibil pentru transplant al insuficienței cardiace congestive (TMAC), un studiu multicentric, controlat cu placebo, ranCH 61, cu rezultate clinice domizate cu nesiritid, a fost inițiat în 2006, dar a fost oprit de sponsor după înrolarea primilor 15 pacienți din cauza lipsei de finanțare. nesuportat.

PUNTE FARMACOLOGICĂ LA

TRANSPLANTUL CARDIAC

Un domeniu în care utilizarea terapiei inotrope parenterale cronice este în mod obișnuit acceptată este situația transplantului cardiac (vezi capitolul 54). Lipsa de organe donatoare a dus la timpi prelungiți de așteptare pentru transplant. Aproape 20% dintre pacienții care așteaptă transplantul mor fără să primească un organ, iar suportul farmacologic prelungit este necesar pentru a preveni ciclul inexorabil al insuficienței multiple de organe.46-47 În majoritatea centrelor de transplant, suportul inotrop prelungit este de obicei ghidat de obiective hemodinamice în speranța de a preveni progresia către insuficiența organului terminal și hipertensiunea pulmonară. Decizia de a utiliza fie dobutamina, fie milrinonă este adesea stabilită în funcție de confortul medicului și de exploatarea proprietăților disparate ale medicamentelor. Milrinona ocolește complexul receptorului p-adrenergic, posedă proprietăți vasodilatatoare și lusitropice puternice și se presupune că este mai puțin exigentă în ceea ce privește ritmul cardiac și consumul de oxigen decât dobutamina.48 Dobutamina a fost, de asemenea, asociată cu toleranța și cu un sindrom unic de hipereozinofilie asociat cu declinul funcției cardiace. capabil să demonstreze niveluri crescute de factor de necroză tumorală a cu geneza eozinofiliei asociate cu dobutamina.

Într-un studiu prospectiv anterior, Mehra și colegii51 au observat rezultatele a 99 de pacienți cu insuficiență cardiacă care așteptau transplant și inițial au fost stabilizați fie cu milrinonă, fie cu dobutamina, dar ulterior au necesitat tratament adjuvant cu celălalt agent sau au procedat la intervenții mecanice. Au fost observate rate similare de trecere la transplant, dar pacienții tratați inițial cu milrinonă au necesitat o nevoie semnificativ mai mică de contrapulsare intra-aortică decât cei tratați inițial cu dobutamina. Higginbotham și colegii52 au făcut observații similare la peste 100 de pacienți care au necesitat terapie inotropă ca preludiu la transplant. În acest studiu, milrinona a provocat o reducere mai mare a presiunilor de umplere decât a făcut-o dobutamina și mai mulți pacienți tratați cu milrinonă au fost transferați cu succes la transplant fără a avea nevoie de suport mecanic. Prin urmare, aceste două studii dau credibilitate conceptului de stabilizare ghidată hemodinamic și indică un posibil avantaj al milrinonei în obținerea succesului pe termen lung al trecerii la transplant.

Zemljic și colegii53 au evaluat prospectiv efectele levosimendanului asupra funcției renale la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată care așteptau transplantul cardiac. Douăzeci de pacienți au fost repartizați aleatoriu pentru a primi levosimendan (bolus de 10 minute de 12 gg/kg, urmat de 0,1 gg/kg/min timp de 24 de ore), iar 20 nu au primit levosimendan (martori). La 3 luni, Zemljic și colegii săi au constatat o scădere a nivelului creatininei serice și o creștere a clearance-ului creatininei la pacienții care au luat levosimendan, dar nu și la martori. O îmbunătățire a creatininei de 0,5 mg/dL sau mai mare a apărut la 50% dintre pacienții care au luat levosimendan, în comparație cu 10% dintre martori (P = 0,005).

În rezumat, utilizarea terapiei inotrope parenterale cronice este bine susținută de indicații clinice că o astfel de terapie permite în mod eficient trecerea la transplant, menținând în același timp perfuzia organului final. Cu toate acestea, durata optimă nu a fost încă stabilită.

STRATEGII DE ÎNCĂRCARE DE LA TERAPIA INOTROPICĂ CRONICĂ PARENTERALĂ

Anchetatorii au încercat trecerea de la terapia inotropă parenterală la terapia inotropă orală. Feldman și asociații54 au efectuat un studiu controlat cu placebo pe 201 pacienți care au avut insuficiență cardiacă severă în stadiu avansat și au necesitat terapie inotropă parenterală. Pacienții au fost repartizați aleatoriu pentru a primi enoximonă sau placebo. Pacienților cărora li s-a administrat terapie inotropă parenterală intermitentă li sa administrat enoximonă, 25 sau 50 mg, de trei ori pe zi. Celor care au primit terapie inotropă parenterală continuă li s-a administrat enoximonă, 50 sau 75 mg, de trei ori pe zi, timp de 1 săptămână, care a fost redus la 25 sau 50 mg de trei ori pe zi. Capacitatea subiecților de a rămâne în viață și fără terapie inotropă a fost evaluată timp de 6 luni. Anchetatorii au încercat apoi să înțărce pacienții de la terapia inotropă parenterală. La 60 de zile, 30% dintre primitorii placebo și 46,5% dintre primitorii de enoximonă au fost înțărcați (P neajustat = 0,016). Aceste rezultate au sugerat că un număr modest de pacienți dependenți de terapia inotropă pot fi transformați cu succes la o strategie orală fără a genera probleme de siguranță.

ÎNGRIJIRI PALIATIV ȘI TERAPIE PARENTERALĂ CRONICĂ

Ar fi un deserviciu pentru pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu avansat dacă procesul de moarte ar fi pur și simplu prelungit. Studiul pentru înțelegerea prognozelor și preferințelor pentru rezultatele și riscurile tratamentului (SUPPORT),55 la pacienții grav bolnavi pentru care moartea a fost prezisă pe termen scurt, a demonstrat mai multe deficiențe ale îngrijirii. Deciziile și discuțiile necesare despre aspectele legate de sfârșitul vieții au fost fie lăsate neabordate, fie abordate la sfârșitul cursului. De exemplu, jumătate din toate ordinele de „nu resuscitare" au fost înregistrate în decurs de 2 zile de la deces. Mai alarmant a fost relatarea familiilor că mai mult de jumătate dintre pacienții care au putut să-și exprime emoțiile au raportat că și-au petrecut ultimele zile din viață cu dureri semnificative. Astfel, portretizarea unui pacient pe moarte cu insuficiență cardiacă în stadiu avansat este una tulburătoare, iar problema paliației adecvate nu poate fi ignorată.

Într-o astfel de situație, este posibil să se susțină aplicarea judicioasă a suportului inotrop parenteral ca măsură paliativă care servește la reducerea morbidității la pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu avansat, deoarece această strategie poate fi, de fapt, un adjuvant util, chiar dacă supraviețuirea este scurtată. Dacă pacienții preferă să schimbe durata de viață pentru o calitate îmbunătățită este o întrebare deschisă, dar importantă pentru crearea strategiilor clinice. Stanek și colegii56 au efectuat prospectiv o analiză comună de profil complet a preferințelor individuale pentru rezultatele tratamentului insuficienței cardiace. Ei au stabilit că îmbunătățirea simptomelor a fost de o importanță mai mare decât supraviețuirea singură. Această concluzie a fost contestată de Stevenson și asociații57, care au sugerat că severitatea simptomelor și stării pacientului în momentul interogatoriului poate juca un rol în rezultatul preferințelor lor de a schimba durata vieții cu calitatea. Utilitatea schimbului de timp, a scorurilor simptomelor și a distanței de mers pe jos de 6 minute a fost măsurată de Stevenson și colegii săi într-un substudiu de 287 de pacienți în studiul Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) la spitalizare și din nou timp de 6 luni după terapie.

pentru a reduce aglomerația.57 Disponibilitatea de a schimba timpul cu calitatea vieții era bimodală. La momentul inițial, timpul mediu de supraviețuire pe care pacienții erau dispuși să îl schimbe pentru o calitate mai bună a fost de 3 luni, cu o relație modestă cu severitatea simptomelor. Preferința pentru timpul de supraviețuire a fost stabilă pentru majoritatea pacienților, dar a crescut după externare pentru 98 (68%) din 145 de pacienți inițial dispuși să schimbe timpul de supraviețuire și a fost mai frecventă cu îmbunătățirea simptomelor. Astfel, preferințele rămân în favoarea supraviețuirii pentru mulți pacienți în ciuda simptomelor de insuficiență cardiacă avansată, dar acestea cresc și mai mult după spitalizare. Stevenson și colab. a sugerat că distribuția bimodală și stabilitatea preferinței pacientului limitează utilitatea ca obiectiv final al studiului, dar susțin relevanța acesteia în proiectarea îngrijirii pentru un pacient individual.

Dacă terapie inotropă cronică parenterală este oferită unui pacient care nu are alte opțiuni, oferta trebuie să fie însoțită de o discuție și documentare a preferinței pacientului, iar o abordare structurată a unei astfel de comunicări deschise este vitală.

Dincolo de TERAPIA PARENTERALĂ:

ROLUL ÎNGRIJIRILOR PALIATIVE

Spre deosebire de sfârșitul vieții în cazurile de malignitate, care se termină adesea cu o scădere evidentă în ultimele câteva luni până la săptămâni de viață, pacienții cu insuficiență cardiacă în stadiu avansat prezintă exacerbări intermitente, iar momentul exact al decesului este imprevizibil. Acest lucru creează, evident, dificultăți în dezvoltarea așteptărilor clare, deoarece pacienții sunt adesea derutați de recuperarea parțială intermitentă din episoadele de decompensare. În insuficiența cardiacă în stadiu avansat, atenția trebuie să se concentreze asupra țintelor clare de ameliorare simptomatică (dispnee, oboseală, depresie și durere), dar, în același timp, tratamentele curative nu sunt de obicei abandonate. Prin urmare, o strategie eficientă pentru implementarea îngrijirilor paliative trebuie integrată

într-o paradigmă de îngrijire mai tradițională în insuficiența cardiacă în stadiu avansat și trebuie să includă o bază holistică (Figura 61-1).

Comunicarea eficientă este cheia unui model de succes de îngrijire paliativă. Goodlin58 a trecut în revistă tehnicile care trebuie învățate pentru a comunica prognosticul pacienților cu insuficiență cardiacă avansată și familiilor acestora. În acest sens, trebuie urmate câteva principii de bază: utilizarea statisticilor simple și a unui limbaj sincer, empatie, recunoașterea faptului că viitorul pacientului este incert, corectarea oricărei neînțelegeri și fundamentarea datelor în mai mult de un fel (descriind astfel șansa de moarte, precum și oportunitatea vieții).

Adesea, clinicienii nu pot stabili un moment pentru conversații despre îngrijirea paliativă. În acest sens, Global Standards Framework 59 pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă a fost elaborat pentru a sugera criterii pentru o astfel de îndrumare. În general, aceste linii directoare susțin trecerea către o conversaţie despre îngrijirea de susținere pentru pacienţii cu insuficienţă cardiacă care demonstrează simptome avansate și refractare, împreună cu spitalizări repetate și când nicio țintă terapeutică nu este capabilă să inverseze această traiectorie morbidă.59

Țintele cheie de ameliorare în ameliorare includ lipsa de aer, durerea, oboseala și consecinţele psihologice (anxietate și depresie). Acestea pot fi abordate eficient prin atenția la cauzele reversibile și prin tratament direcționat pe simptome. Figura 61-2 prezintă cinci elemente de îngrijire paliativă pentru a aborda aceste ținte.

Un domeniu de îngrijorare se referă la ordinele şi deciziile de „nu resuscitaţi" cu privire la dispozitivele implantate, cum ar fi un cardioverter-defibrilator implantabil (ICD). În mod ideal, un ICD ar trebui convertit numai într-un mod de stimulare. Goldstein și colegii60 au identificat potențiale bariere în calea dezvoltării unui standard consecvent în acest sens. În analiza lor incisivă, ei au descoperit că de multe ori medicii nu reuşesc să discute despre dezactivare dacă cred în mod eronat că pot prezice probabilitatea declanșării ICD. Mai mult, clinicienii supraestimează adesea cunoștințele pacientului de înțelegere a indicației pentru dispozitivele lor, în timp ce investigațiile au arătat că majoritatea pacienților nu sunt conștienți de scopul ICD-ului lor și adesea inexacte în evaluările lor. Astfel, noțiunea de inactivare a ICD din starea de șoc necesită o deliberare foarte atentă și sensibilă. Șocurile repetitive la un pacient pe moarte pot fi deranjante și, deși ținerea unui magnet puternic pe dispozitiv este o opțiune de dezactivare, nu ar trebui considerată un substitut adecvat pentru reprogramarea în avans. În caz de deces, ICD-ul trebuie comutat pe un mod de stimulare înainte de a fi scos de către un mortar, pentru a evita șocarea personalului.62

CONCLUZII

Dovezile disponibile sugerează că suportul inotrop parenteral cronic exercită un efect dăunător pe termen lung asupra supraviețuirii, dar pe termen scurt, utilizarea sa este însoțită de o stabilitate hemodinamică care pentru unii pacienți se poate traduce în beneficii simptomatice semnificative și succes în reducerea utilizării excesive a resurselor medicale.

Decizia de a utiliza suportul inotrop parenteral cronic nu trebuie luată cu ușurință și trebuie luată în considerare numai după ce toate opțiunile terapeutice bazate pe dovezi au fost epuizate. Utilizarea suportului inotrop parenteral este acceptată pe scară largă ca o punte farmacologică către transplant, dar rămâne controversată în majoritatea celorlalte scenarii. În îngrijirea paliativă de susținere, preferințele pacientului rămân în favoarea supraviețuirii, în ciuda simptomelor de insuficiență cardiacă avansată. Astfel, strategiile de atenuare trebuie adaptate la directivele individuale și ar trebui să se concentreze pe controlul simptomelor în domeniile dispnei, durere, oboseală și deficiență psihologică.

PALIAREA SIMPTOMELOR

Dificultăți de respirație

Durere

Oboseală

neuropsihologic

Deteriorarea

(Anxietate și depresie)

DISPOZITIVE IMPLANTATE

Discuție despre dezactivarea reprogramării ICD în modul de stimulare Utilizarea unui magnet puternic în cazul șocurilor repetitive

FIGURA 61-1 Fundamentele unui model de îngrijire paliativă în insuficiența cardiacă în stadiu avansat. ICD, cardioverter-defibrilator implantabil.

RESPIRAȚIA

OBOSEALĂ

Gestionarea panicii și controlul respirației Utilizarea unui ventilator portabil

Oxigen, dacă este hipoxic

Opioide (de preferință oxicodonă 1-2 mg sau morfină 2,5-5 mg de până la 4 ori pe zi)

ABILITATE NEUROPSIHOLOGICĂ

Identificați prezența anxietății, depresiei și demenței

ISRS, benzodiazepinele și haloperidolul sunt sigure

Consiliere despre moarte și moarte și evitarea izolării sociale

Identificați cauzele reversibile

(hipokaliemie, anemie, supradiureză)

Obțineți un istoric complet al somnului Excludeți depresia ca cauză Exerciții de întărire a extremităților

Evitați anticolinergicele pentru greață

Stimulente ale apetitului (acetat de megestrol; dronabinol)

Îngrijirea pielii (emolienți)

Mâncărime (inhibitori sSrI sau 5-HT(3))

SIndroame dureroase

Identificați cauza (angină, claudicație, gută, artrită, congestie hepatică, neuropatie, crampe la picioare)

Evitați AINS și antidepresivele triciclice

Acetaminofen pentru durere ușoară; Adăugați opioide slabe pentru durerea moderată (codeină

30 mg, 2 comprimate de patru ori pe zi); Utilizați morfină sau echivalent pentru durerea severă Utilizarea opioidelor trebuie să fie însoțită de preparate antiemetice și laxative Gabapentin sau echivalent pentru durerea neuropatică

FIGURA 61-2 Cinci elemente ale îngrijirilor paliative. Subtipul 3 al receptorului 5-HT(3), 5-hidroxitriptamină (serotonină); AINS, medicamente antiinflamatoare nesteroidiene; ISRS, inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei.

REFERINȚE

Hunt, SA, Abraham, WT, Chin, MH, et al. (2005). ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Comitetul de redactare pentru a actualiza 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): dezvoltat în colaborare cu Colegiul American de Cardiologie și Societatea Internațională de Transplantare a Inimii și L.L. Societatea de ritm. Circulație, 112(12), e154-e235.

Metra, M., Ponikowski, P., Dickstein, K., şi colab. (2007). Insuficiență cardiacă cronică avansată: o declarație de poziție a Grupului de studiu privind insuficiența cardiacă avansată al Asociației de insuficiență cardiacă a Societății Europene de Cardiologie. Eur J Heart Fail, 9, 684-694.

Gheorghiade, M., Abraham, WT, Albert, NM, et al. (2006). Tensiunea arterială sistolică la internare, caracteristicile clinice și rezultatele la pacienții internați cu insuficiență cardiacă acută. JAMA, 296, 2217-2226.

Stevenson, LW și Perloff, JK (1989). Fiabilitatea limitată a semnelor fizice pentru estimarea hemodinamicii în insuficiența cardiacă cronică. JAMA, 261, 884-888.

Stevenson, LW (1998). Terapia inotropă pentru insuficiența cardiacă. N Engl J Med, 339, 1848-1850.

Mehra, MR și Silver, MA (1999). Terapia inotropă pulsată: un refugiu evanghelic sau un sanctuar justificat. Congest Heart Fail, 5(2), 59-62.

Lowes, BD, Minobe, W., Abraham, WT și colab. (1997). Modificări ale expresiei genelor în inima umană intactă: reglarea în jos a lanțului greu de alfa-miozină în miocardul hipertrofiat, cu eșec. J Clin Invest, 100, 2315-2324.

Geenen, DL, Malhotra, A., Scheuer, J., şi colab. (1997). Creşterile repetate de catecolamine modifică expresia izomiozinei cardiace, dar nu și sinteza proteinelor în inima șobolanului. J Mol Cell Cardiol, 29, 2711-2716.

Bristow, MR, Ginsburg, R., Minobe, W., et al. (1982). Scăderea sensibilității la catecolamine și a densității receptorilor beta-adrenergici în inimile umane în deficiență. N Engl J Med, 307, 205-211.

Adamopoulos, S., Pieoli, M., Qiang, F., et al. (1995). Efectele terapiei cu beta-stimulant pulsat asupra receptorilor beta-adrenergici și a răspunsului cronotrop în insuficiența cardiacă cronică. Lancet, 345, 344-349.

Unverferth, DV, Leier, CV, Magorien, RD, et al. (1980). Îmbunătățirea mitocondriilor miocardice umane după dobutamina: un studiu ultrastructural cantitativ. J Pharmacol Exp Ther, 215, 527-532.

Patel, MB, Kaplan, IV, Patni, RN, et al. (1999). Îmbunătățirea susținută a vasodilatației mediate de flux după administrarea pe termen scurt de dobutamina la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă. Circulaţie, 99, 60-64.

Sasayama, S. (1997). Agenți inotropi în tratamentul insuficienței cardiace: disperare sau speranță?Cardiovasc Drugs Ther, 10, 703-709.

Yoshida, Y., Hirai, M., Yamada, T., et al. (2000). Eficacitatea antiaritmică a dipiridamolului în tratamentul aritmiilor de reperfuzie: dovezi pentru activitatea declanșată mediată de cAMP ca mecanism responsabil pentru aritmiile de reperfuzie. Circulation, 101, 624-630.

Katz, AM (1993). Metabolismul inimii în deficiență. Cardioscience, 4, 199-203.

Hayashi, Y., Takeuchi, M., Takaoka, H., şi colab. (1996). Alterarea energetică la pacienţii cu disfuncţie ventriculară stângă după infarct miocardic: costul de oxigen crescut al contractilității. Circulation, 93, 932-939.

Galie, N., Branzi, A., Magnani, G., et al. (1993). Efectul enoximonei în monoterapie și în combinație cu metoprolol asupra funcției miocardice și a energiei în insuficiența cardiacă congestivă severă: îmbunătățirea profilului hemodinamic și metabolic. Cardiovasc Drug Ther, 7, 337-347.

Hatt, PY (1998). Abordarea morfologică a mecanismului insuficienței cardiace. Cardiologie, 75(Supliment. 1), 3-7.

Leier, CV, Webel, J., & Bush, CA (1977). Efectele cardiovasculare ale perfuziei continue de dobutamina la pacientii cu insuficienta cardiaca severa. Circulation, 56, 468-472.

Liang, CS, Sherman, LG, Doherty, JU și colab. (1984). Îmbunătățirea susținută a funcției cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă după perfuzia pe termen scurt cu dobutamina. Circulation, 69, 113-119.

Leier, CV, Huss, P., Lewis, RP, et al. (1982). Condiționarea indusă de medicamente în insuficiența cardiacă congestivă. Circulation, 65, 1382-1387.

Marius-Nunez, AL, Heaney, L., Fernandez, RN, et al. (1996). Terapia inotropă pulsată într-un cadru ambulatoriu: o modalitate terapeutică rentabilă la pacienții cu insuficiență cardiacă refractară. Am Heart J, 132, 805-808.

Mehra, MR, Turgut, T., Smart, FW și colab. (1997). Milrinonă și dobutamina intermitentă în ambulatoriu în insuficiența cardiacă severă: un studiu clinic controlat randomizat. Circulation, 96, I-711, (rezumat).

Cesario, D., Clark, J., & Maisel, A. (1998). Efectele benefice ale administrării intermitente la domiciliu a milrinonei inotrope/vasodilatatoare la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă în stadiu terminal: un studiu preliminar. Am Heart J, 135, 121-129.

Rector, T., Kubo, S., & Cohn, T. (1987). Autoevaluarea pacientului a insuficienței cardiace congestive: II. Conținutul, fiabilitatea și validitatea unei noi măsuri: chestionarul Minnesota Living with Heart Failure. Insuficiență cardiacă, 3, 198-209.

Oliva, F., Latini, R., Politi, A., et al. (1999). Perfuzie intermitentă de 6 luni cu doză mică de dobutamina în insuficiența cardiacă severă: studiu multicentric DICE. Am Heart J, 138, 247-253.

Harjai, KJ, Mehra, MR, Ventura, HO și colab. (1997). Terapia inotropă la domiciliu în insuficiența cardiacă avansată: analiza costurilor și rezultatele clinice. Cufăr, 112, 1298-1303.

Young, JB și Moen, EK (2000). Terapia inotropă parenterală în ambulatoriu pentru insuficiența cardiacă avansată. J Heart Lung Transplant, 19(8 Suppl.), 49-57.

Nieminen, MS, Cleland, JG, Eha, J., și colab. (2008). Levosimendan oral la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică severă - studiul PERSIST. Eur J Heart Fail, 10, 1246-1254.

Mavrogeni, S., Giamouzis, G., Papadopoulou, E., et al. (2007). O urmărire de 6 luni a efectului administrării intermitente de levosimendan asupra funcției sistolice, chestionar de activitate specifică și aritmie în insuficiența cardiacă avansată. J Card Fail, 13, 556-559.

Parissis, JT, Papadopoulos, C., Nikolaou, M., et al. (2007). Efectele levosimendanului asupra calității vieții și stresului emoțional la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Cardiovasc Drugs Ther, 21, 263-268.

Ikonomidis, I., Parissis, JT, Paraskevaidis, I., et al. (2007). Efectele levosimendanului asupra fluxului arterei coronare și a performanței cardiace la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Eur J Heart Fail, 9, 1172-1177.

Parissis, JT, Andreadou, I., Markantonis, SL, et al. (2007). Efectele levosimendanului asupra markerilor circulanți ai stresului oxidativ și nitrozativ la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată. Ateroscleroza, 195(2), e210-e215.

Dies, F. (1986). Dobutamina pulsata la pacientii ambulatori cu insuficienta cardiaca cronica. Br J Clin Pract, 40 (Suppl. 45), 37-39.

Elis, A., Bental, T., Kimchi, O., și colab. (1998). Tratamentul intermitent cu dobutamina la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă cronică refractară: un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. Clin Pharmacol Ther, 63, 682-685.

Cuffe, MS, Califf, RM, Adams, KF, Jr., și colab. (2002). Milrinona intravenoasă pe termen scurt pentru exacerbarea acută a insuficienței cardiace cronice: un studiu controlat randomizat. JAMA, 287, 1541-1547.

Mebazaa, A., Nieminen, MS, Packer, M., şi colab. (2007). Levosimendan vs dobutamina pentru pacienții cu insuficiență cardiacă acută decompensată: studiul randomizat SURVIVE. JAMA, 297, 1883-1891.

O'Connor, CM, Gattis, WA, Uretsky, BF, et al. (1999). Dobutamina intravenoasă continuă este asociată cu un risc crescut de deces la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: informații din Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J, 138(1 Pt 1), 78-86.

Metra, M., Eichhorn, E., Abraham, WT, şi colab. (2009). Efectele administrării orale de enoximon în doze mici asupra mortalității, morbidității și capacității de efort la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: studiile randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, grup paralel ESENTIAL. Eur Heart J, 30, 3015-3026.

Sueta, CA, Gheorghiade, M., Adams, KF, Jr., et al. (1995). Siguranța și eficacitatea epoprostenolului la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă severă. Grupul de cercetare multicentric epoprostenol. Am J Cardiol, 75(3), 34A-43A.

Califf, RM, Adams, KF, McKenna, WJ și colab. (1997). Un studiu randomizat controlat al terapiei cu epoprostenol pentru insuficiența cardiacă congestivă severă: Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J, 134, 44-54.

Serra, W., Musiari, L., Ardissino, D., et al. (2009). Beneficiul perfuziei de prostaglandine în insuficiența cardiacă severă. Experiență clinică preliminară de administrare repetitivă. Int J Cardiol, 26 ian [Epub înainte de tipărire].

Yancy, CW și Singh, A. (2006). Aplicații potențiale ale perfuziilor de nesiritide în ambulatoriu la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată și insuficiență renală concomitentă (din studiul Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide [FUSION I]). Am J Cardiol, 98, 226-229.

Yancy, CW, Krum, H., Massie, BM, et al. (2008). Siguranța și eficacitatea nesiritidei în ambulatoriu la pacienții cu insuficiență cardiacă avansată: rezultatele celui de-al doilea studiu de urmărire a perfuziilor în serie de nesiritide (FUSION II). Circ Heart Fail, 1, 9-16.

Mehra, MR, McCluskey, T., Barr, M., și colab. (2007). Motivație, proiectare și metode pentru procesul de management eligibil pentru transplant al insuficienței cardiace congestive (TMAC): un studiu multicentric cu rezultate clinice care utilizează nesiritide pentru TMAC. Am Heart J, 153, 932-940.

Harper, AM, McBride, MA și Ellison, MD (1999). Lista de așteptare UNOS OPTN, 1988-1998. În JM Cecka, & PI Terasaki (Eds.), Clinical transplants 1999 (pp. 71-82). Los Angeles: Centrul de imunogenetică UCLA.

Mehra, MR și Silver, MA (1999). Terapia inotropă pulsată: un refugiu evanghelic sau un sanctuar justificat. Cong Heart Fail, 5, 59-62.

Monrad, ES, Bain, DS, Smith, HS, et al. (1985). Efectele milrinonei asupra hemodinamicii coronariene și a energiei miocardice la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă. Circulation, 41, 972-980.

Uber, PA și Mehra, M. (1999). Eozinofilia de hipersensibilitate: o cauză unică a decompensarii cardiace în insuficiența cardiacă dependentă de inotrope? J Heart Lung Transplant, 18, 43, (rezumat).

Uber, PA, Mehra, MR, Park, M. și colab. (1999). Eozinofilia de hipersensibilitate în insuficiența cardiacă avansată: un marker clinic pentru decompensarea iminentă și desfășurarea citokinelor. Circulation, 100, I-206, (rezumat).

Mehra, MR, Ventura, HO, Kapoor, C., et al. (1997). Siguranța și utilitatea clinică a milrinonei intravenoase pe termen lung în insuficiența cardiacă avansată. Am J Cardiol, 80, 61-64.

Higginbotham, MB, Russell, SD, Mehra, MR și colab. (2000). Conducerea pacienților la transplantul cardiac. Congest Heart Fail, 6, 238-242.

Zemljic, G., Bunc, M., Yazdanbakhsh, AP, et al. (2007). Levosimendan îmbunătățește funcția renală la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică avansată care așteaptă transplantul cardiac. J Card Fail, 13, 417-421.

Feldman, AM, Oren, RM, Abraham, WT și colab. (2007). Doze mici de enoximonă orală îmbunătățește capacitatea de a înțărca pacienții cu insuficiență cardiacă ultra-avansată de la suport inotrop intravenos: rezultate ale studiului Oral Enoximone la subiecții dependenți de inotropul intravenos. Am Heart J, 154, 861-869.

Un studiu controlat pentru a îmbunătăți îngrijirea pacienților spitalizați grav bolnavi. (1995). Studiul pentru înțelegerea prognozelor și preferințelor pentru rezultate și riscuri ale tratamentului (SUPPORT). SUPPORT Investigatorii principali. JAMA, 274, 1591-1598.

Stanek, EJ, Oates, MB, McGhan, WF și colab. (2000). Preferințe pentru rezultatele tratamentului la pacienții cu insuficiență cardiacă: simptome versus supraviețuire. J Card Fail, 6, 225-232.

Stevenson, LW, Hellkamp, AS, Leier, CV și colab. (2008). Schimbarea preferințelor de supraviețuire după spitalizare cu insuficiență cardiacă avansată. J Am Coll Cardiol, 52, 17021708.

Goodlin, SJ (2009). Îngrijiri paliative în insuficiența cardiacă congestivă. J Am Coll Cardiol, 54, 386-396.

Îngrijirea la sfârșitul vieții în insuficiența cardiacă: un cadru de implementare. http://www.improvement.nhs.uk/heart/. Accesat 7-12-2010.

Goldstein, NE, Lampert, R., Bradley, EH, et al. (2004). Managementul defibrilatoarelor cardioverter implantabile în îngrijirea la sfârșitul vieții. Ann Intern Med, 141, 835-838.

Goldstein, NE, Mehta, D., Teitelbaum, E., et al. (2008). „Este ca și cum ai trece un pod”: complexități care îi împiedică pe medici să discute despre dezactivarea defibrilatoarelor implantabile la sfârșitul vieții. J Gen Intern Med, 23 (Suppl. 1), 2-6.

Johnson, MJ (2007). Managementul insuficienței cardiace în stadiu terminal. Postgrad Med J, 83, 395-401.

Index

O

Numerele paginilor urmate de f indică cifre; t, tabele; b, cutii

F

V

Revizuirea dovezilor medicale este în mod natural cel mai esențial proces în elaborarea ghidurilor; se asigură că sunt formulate recomandări precise și utile cu privire la eficacitatea și utilizarea unor strategii speciale de tratament37-38

(Casa 40-3). Eforturile continue vizează îmbunătățirea acestui proces prin

*Pentru definiția B și C, vezi Tabelul 40-2.

ACC/AHA, Fundația American College of Cardiology/American Heart Association; CCS, Canadian Cardiovascular Society; ESC, Societatea Europeană de Cardiologie (2008); HFSA, Heart Failure Society of America (2006); VS, ventricular stâng; FEVS, fracția de ejecție a ventriculului stâng; SBP, tensiune arterială sistolica.

si vasodilatatie. Cu toate acestea, această teorie nu a fost susținută de rezultatele studiului randomizat de evaluare a insuficienței cardiace congestive și a eficacității cateterizării arterei pulmonare (ESCAPE), care a arătat că adăugarea

a unui cateter de arteră pulmonară la o evaluare clinică atentă

consumul de oxigen (Vo2max) înainte și după 8 săptămâni de

terapie cu aspirina (325 mg/zi) la pacientii cu masina dilatata

diomiopatie luând enalapril. Ei au raportat că aspirina a scăzut DLCO cu 15%, cu o scădere asociată și semnificativă a Vo2max și a timpului de efort. Spaulding și asociații107 au administrat aspirină (325 mg/zi) sau ticlopidină pt.

7 zile la pacienții cu insuficiență cardiacă și a studiat răspunsul hemodinamic la o doză unică de 10 mg de enalapril. Spre deosebire de modificările hemodinamice observate la pacienții cărora li s-a administrat ticlopidină, administrarea de enalapril la cei care au luat aspirină nu a scăzut rezistența vasculară sistemică sau presiunea arterială medie și nu s-a observat creșterea debitului cardiac. Într-o analiză de cohortă din studiul SOLVD, Al-Khadra și colegii108 au demonstrat că utilizarea agenților antiplachetari a fost asociată cu lipsa unui beneficiu aditiv de supraviețuire de la inhibitorul ECA enalapril. Într-o metaanaliză a studiilor cu inhibitori ai ECA, îmbunătățirea rezultatelor clinice a continuat să fie evidentă la pacienții cărora li s-a administrat aspirina la momentul inițial, deși amploarea beneficiului a avut tendința de a fi mai mică.109 Doza de aspirină aleasă poate fi importantă. Studiile în care au fost utilizate mai puțin de 325 mg nu au arătat că aspirina dăunează efectelor hemodinamice ale inhibitorilor ECA.110

Recomandările actuale susțin evaluarea independentă a indicației pentru inhibitorii ECA și aspirina.86 Clopidogrelul, un antagonist al receptorului de adenozin difosfat, nu ar fi de așteptat să interacționeze negativ cu beneficiul terapeutic al inhibitorilor ECA. Warfarina și antiplachetare

de antagoniști de renină, care, atunci când sunt adăugate la ACE standard

terapia cu inhibitori, ar trebui să producă o inhibiție mai completă

a RAAS și, prin urmare, minimizați atât angiotensina II, cât și „descoperirea" aldosteronului.112-113 * * 116

Viitorul este promițător pentru selecția populațiilor de pacienți care sunt cel mai probabil să beneficieze de antagoniștii RAAS. Tehnologia care permite analiza genomică a polimorfismelor genetice definite avansează rapid. Astfel de analize genetice au permis deja caracterizarea polimorfismelor multiple în sistemul receptorilor adrenergici, dintre care unele identifică pacienții cu risc crescut de a dezvolta insuficiență cardiacă sau progresie rapidă odată ce apar simptomele.114-

116 Lucrări similare pentru RAAS pot urma. Cu toate acestea, inima

eșecul este o boală complexă care progresează ca răspuns la

Numeroase întrebări despre rolul antrenamentului fizic în

insuficienta cardiaca raman fara raspuns. Unele dintre acestea au fost

modalități de antrenament fizic pentru pacienții cu inimă sistolice

eşecul sunt probleme încă neexplorate. De asemenea, discutabil este

utilitatea relativă a diferitelor regimuri pentru stările comorbide

combinată cu insuficiență cardiacă, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2,

pentru care un program mai frecvent și mai puțin viguros decât cel testat anterior în insuficiența cardiacă ar putea fi de cel mai mare beneficiu.